

# Pathologische Veränderungen am Pankreas des Pferdes

von Katharina Stefanie Lenker geb. Abenthum

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Pathologische Veränderungen am  
Pankreas des Pferdes

von Katharina Stefanie Lenker geb. Abenthum  
aus Starnberg

München 2015

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Nadja Herbach

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. Nadja Herbach

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke

**Tag der Promotion:** 31. Januar 2015



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht .....</b>	<b>2</b>
2.1	Embryologie des Pankreas .....	2
2.2	Anatomie des Pankreas .....	3
2.3	Histologie des Pankreas .....	6
2.3.1	Histologie des exokrinen Pankreas .....	6
2.3.2	Histologie des endokrinen Pankreas .....	7
2.4	Physiologie des Pankreas .....	8
2.4.1	Physiologie des exokrinen Pankreas .....	9
2.4.1.1	Schutzmechanismen des exokrinen Pankreas .....	10
2.4.1.2	Regeneration des exokrinen Pankreas .....	10
2.4.2	Physiologie des endokrinen Pankreas .....	11
2.4.2.1	Regulation des Blutglukosespiegels .....	12
2.4.2.2	Regeneration des endokrinen Pankreas .....	13
2.5	Pathologie des Pankreas .....	13
2.5.1	Pathologische Veränderungen des exokrinen Gewebes .....	14
2.5.1.1	Postmortale Veränderungen .....	14
2.5.1.2	Entwicklungsstörungen .....	14
2.5.1.2.1	Pankreashypoplasie .....	15
2.5.1.2.2	Ektopisches / akzessorisches Pankreasgewebe .....	15
2.5.1.2.3	Pancreas divisum .....	16
2.5.1.2.4	Pancreas anulare .....	16
2.5.1.3	Kreislaufstörungen .....	16
2.5.1.3.1	Hyperämie .....	17
2.5.1.3.2	Ischämie .....	17
2.5.1.3.3	Ödem .....	17
2.5.1.3.4	Blutungen .....	18
2.5.1.4	Stoffwechselstörungen .....	18
2.5.1.4.1	Lipomatose .....	18
2.5.1.4.2	Amyloidose .....	20
2.5.1.4.3	Ablagerung von Lipofuszin .....	20
2.5.1.5	Veränderungen am Gangsystem .....	20

2.5.1.5.1	Obstruktion der Pankreasgänge .....	20
2.5.1.5.2	Pankreolithiasis.....	21
2.5.1.5.3	Anomalien des Gangsystems .....	22
2.5.1.6	Regressive Veränderungen .....	22
2.5.1.6.1	Pankreasatrophie.....	22
2.5.1.6.2	Fettgewebsnekrose .....	24
2.5.1.7	Entzündungen.....	25
2.5.1.7.1	Akute Pankreatitis / akute Pankreasnekrose .....	26
2.5.1.7.2	Chronische Pankreatitis .....	30
2.5.1.8	Parasiten.....	32
2.5.1.9	Tumore und tumorähnliche Läsionen .....	34
2.5.1.9.1	Epitheliale Tumore.....	34
2.5.1.9.2	Nicht epitheliale Tumore .....	37
2.5.1.9.3	Sekundäre Tumore .....	37
2.5.1.9.4	Nicht klassifizierte Tumore.....	37
2.5.1.9.5	Tumorähnliche Läsionen .....	37
2.5.2	Pathologische Veränderungen des endokrinen Gewebes .....	39
2.5.2.1	Entwicklungsstörungen der Inseln .....	39
2.5.2.2	Diabetische Veränderungen der Inseln.....	40
2.5.2.2.1	Diabetes mellitus .....	40
2.5.2.2.2	Inselamyloidose .....	43
2.5.2.2.3	Vakuolisierung der Inselzellen .....	43
2.5.2.2.4	Atrophie und Fibrose der Inseln.....	43
2.5.2.3	Inselhyperplasie und Nesidioblastose.....	44
2.5.2.4	Pankreatische neuroendokrine Neoplasien .....	45
2.5.2.4.1	Funktionelle Tumore .....	46
2.5.2.4.2	Nicht funktionelle Tumore .....	51
2.5.2.4.3	Multiples endokrines Neoplasie(MEN)-Syndrom .....	52
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>54</b>
3.1	Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum .....	54
3.2	Entnahmetechnik und Fixierung .....	55
3.3	Erfassung der Messgröße Gewicht.....	55
3.4	Entnahme der Proben zur Einbettung.....	55
3.5	Einbettung in Paraffin und Schnittherstellung .....	55

3.6	Färbungen .....	56
3.6.1	Hämalaun-Eosin-Färbung.....	57
3.6.2	Giemsa-Färbung.....	58
3.6.3	Kossa-Färbung .....	58
3.6.4	Masson-Trichrom-Färbung .....	58
3.6.5	PAS-Reaktion .....	59
3.6.6	Turnbull-Färbung .....	59
3.6.7	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Insulin.....	60
3.6.8	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Glukagon.....	61
3.6.9	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Somatostatin.....	62
3.6.10	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis des Pankreatischen Polypeptids (PP) .....	63
3.6.11	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Chromogranin A.....	63
3.6.12	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis der Neuronenspezifischen Enolase (NSE).....	64
3.6.13	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Synaptophysin .....	65
3.6.14	Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Cytokeratin .....	66
3.7	Auswertung.....	66
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>72</b>
4.1	Gruppenverteilung der Pferde.....	72
4.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung.....	72
4.1.2	Gewichtsverteilung .....	73
4.1.3	Rassenverteilung .....	74
4.2	Makroskopische Befunde der Pankreata .....	76
4.3	Mikroskopische Befunde der Pankreata .....	78
4.3.1	Autolysegrad.....	78
4.3.2	Pankreas bei Fohlen.....	79
4.3.3	Pathohistologische Befunde der Pankreata .....	81
4.3.3.1	Kreislaufstörungen.....	81

4.3.3.1.1	Blutungen.....	81
4.3.3.1.2	Hyperämie .....	87
4.3.3.1.3	Ödeme .....	90
4.3.3.2	Stoffwechselstörungen .....	90
4.3.3.2.1	Lipomatose .....	91
4.3.3.2.2	Nekrose .....	92
4.3.3.2.3	Verkalkung.....	96
4.3.3.3	Entzündungen des Pankreas.....	98
4.3.3.3.1	Pankreatitis .....	98
4.3.3.3.2	Chronisch-fibrosierende Pankreatitis .....	101
4.3.3.4	Tumore .....	104
4.3.3.4.1	Tumormetastasen.....	104
4.3.3.4.2	Neuroendokriner Tumor des Pankreas.....	106
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>109</b>
5.1	Lipomatose des Pankreas .....	109
5.2	Peri- und intrapankreatische Fettgewebsnekrose .....	112
5.3	Verkalkung im Pankreasparenchym .....	113
5.4	Pankreatitis .....	114
5.5	Chronisch-fibrosierende Pankreatitis .....	115
5.6	Insulinom .....	119
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>121</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>123</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>124</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>135</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>137</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>138</b>
11.1	Lösungen zu den Färbungen .....	138
11.1.1	Hämalaun-Eosin(HE)-Färbung .....	138
11.1.2	Giemsa-Färbung .....	138
11.1.2.1	Giemsa-Gebrauchslösung .....	138
11.1.2.2	Essigsäure 5 %.....	138
11.1.3	Kossa-Färbung .....	138

11.1.3.1	Silbernitratlösung 5 % .....	138
11.1.3.2	Natriumthiosulfat 5 % .....	139
11.1.3.3	Kernechtrot 0,1 % .....	139
11.1.4	Masson-Trichrom-Färbung .....	139
11.1.4.1	Weigert's Eisenhämatoxylin .....	139
11.1.4.2	HCl-Stammlösung 1 % .....	139
11.1.4.3	HCl-Gebrauchslösung .....	139
11.1.4.4	Azophloxin-Lösung .....	140
11.1.4.5	Rote-Farbe-Stammlösung .....	140
11.1.4.6	Rote-Farbe-Gebrauchslösung .....	140
11.1.4.7	Eisessigsäure 0,5 % .....	140
11.1.4.8	Phosphorwolframsäure - Orange G .....	140
11.1.4.9	Anilinblau .....	141
11.1.5	PAS-Reaktion .....	141
11.1.5.1	Perjodsäure 1 % .....	141
11.1.5.2	Schiff'sches Reagenz .....	141
11.1.6	Turnbull-Färbung .....	141
11.1.6.1	Ammoniumsulfidlösung 10 % .....	141
11.1.6.2	Kaliumhexacyanoferrat (III) 20 % .....	142
11.1.6.3	Salzsäure 1 % .....	142
11.1.6.4	Kernechtrot 0,1 % .....	142
11.1.7	Immunhistochemische Reaktionen .....	142
11.1.7.1	10 mM Citratpuffer pH-Wert 6,0 .....	142
11.1.7.2	Wasserstoffperoxid (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) 1 % .....	142
11.1.7.3	Tris buffered saline (TBS) pH-Wert 7,6 .....	142
11.1.7.4	DAB pH-Wert 7,0 .....	143
11.1.7.5	Wasserstoffperoxid (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) 3 % .....	143
11.2	Auswertungsprotokolle aller Pankreata .....	143
11.2.1	Legende und Zeichenerklärung .....	143
11.2.2	Tabellarische Darstellung der Auswertungsprotokolle .....	145
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>161</b>

# 1 Einleitung

Die Bauchspeicheldrüse, griechisch Pankreas, spielt bei der Verdauung eine wichtige Rolle und nimmt wesentliche Funktionen im intermediären Stoffwechsel ein. Das Pankreas umfasst einen exokrinen Anteil, der Enzyme für die Verdauung der Hauptnährstoffe produziert, und einen endokrinen Anteil, der wichtige Hormone für den Fett-, Protein- und besonders für den Kohlenhydratstoffwechsel bildet. In der veterinärmedizinischen Literatur wurden vor allem bei Hund und Katze die Erkrankungen des Pankreas näher untersucht und beschrieben. Zum Pankreas des Pferdes gibt es dagegen bisher nur wenige Erkenntnisse. Der Mangel an klinischen Berichten über Pferde mit Pankreaserkrankungen lässt darauf schließen, dass bei Pferden eine klinisch signifikante Ausprägung einer Pankreaserkrankung für gewöhnlich nicht auftritt. Die klinischen Symptome aller Pankreaserkrankungen bei Pferden sind unspezifisch, was eine Diagnose am lebenden Tier schwierig macht. So werden die Krankheiten des Pankreas beim Pferd zu spät, gar nicht oder meistens erst nach dem Tod während der Sektion diagnostiziert, wobei es sich dann häufig um einen Zufallsbefund handelt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Spektrum möglicher pathologischer Veränderungen am exokrinen und endokrinen Anteil des Pankreas des Pferdes anhand makroskopischer und mikroskopischer Untersuchungen aufzuzeigen. Die untersuchten Pankreata stammen aus dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, das im Zeitraum von Juli 2008 bis Dezember 2013 entnommen wurde. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde auf Alters-, Geschlechter-, Gewichts- und Rassenverteilung geachtet. Die Vorberichte und Gesamtgutachten/-diagnosen zu den Pferden wurden mit berücksichtigt. Bei der Diskussion der Ergebnisse wurde auch die humanmedizinische Literatur hinzugezogen.

## 2 Literaturübersicht

In diesem Kapitel wird eine Übersicht über die Literatur zur Embryologie, Anatomie, Histologie, Physiologie und Pathologie des Pankreas gegeben.

### 2.1 Embryologie des Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse, das Pankreas, der Säugetiere entwickelt sich während der Embryonalphase aus zwei Organanlagen, einer dorsalen und einer ventralen Anlage. Die dorsale Anlage entspringt aus dem Entoderm des Dünndarms (Duodenum) und ist anfangs nur ein Epithelspross, der dann unter Aufgabelung und nachfolgender Verzweigung in das dorsale Gekröse (Mesenterium) bzw. in das Gekröse des Duodenums (Mesoduodenum) vorwächst. Die dorsale Anlage liefert den linken Lappen des Pankreas, Lobus pancreatis sinister, den rechten Lappen, Lobus pancreatis dexter, und einen Teil des Pankreaskörpers, Corpus pancreatis. Außerdem entwickelt sich aus dem Hauptspross der dorsalen Anlage der Ausführungsgang, Ductus pancreaticus accessorius (Rüsse und Sinowatz, 1991). Die ventrale Anlage bildet sich anfangs als paarige Ausbuchtung aus dem Leberkanal, der ventral aus dem Darm hervorgeht. Sie verliert aber bei den Säugetieren, im Gegensatz zu den Vögeln, ihre Paarigkeit, da die Mündungsstücke der beiden Sprosse zu einem Kanal verschmelzen. Aus diesem Kanal entsteht ein weiterer Ausführungsgang, der Ductus pancreaticus. Der Kanal mit den zwei Endknospen sprosst weiter und bildet einen einheitlichen Drüsenkörper (Zietzschmann, 1955). Die ventrale Anlage verlagert sich durch die erste Drehung des Magens und des Duodenums um die Längsachse über rechts nach dorsal und kommt letztlich nahe an der dorsalen Anlage zu liegen. Die beiden Anlagen können so zu einem Organ verschmelzen (Rüsse und Sinowatz, 1991). Dabei verbinden sich auch die Hohlraumssysteme der beiden Anlagen. Im Verlauf der zweiten Magendrehung stellt sich das Pankreas quer, wodurch nachfolgend die Serosa des Organs mit dem Bauchfell der dorsalen Bauchwand verklebt. Je nach Tierart sind die Ausführungsgänge der beiden Anlagen unterschiedlich an der Verschmelzung beteiligt (Schnorr, 2011). Auf das Ausführungsgangssystem des Pferdes wird im Abschnitt 2.2 näher eingegangen. Das Pferd besitzt keine Gallenblase. Der Gallengang (Ductus choledochus), über den die in der Leber gebildete Gallenflüssigkeit in den Dünndarm gelangt, ist beim Pferd eine

Vereinigung von rechtem und linkem Lebergang, Ductus hepaticus dexter und sinister (Vollmerhaus und Roos, 2004).

Das Pankreas ist histologisch in zwei Anteile gegliedert. Neben dem exokrinen Anteil gibt es außerdem den endokrinen Anteil, die sogenannten Langerhansschen Inseln, die in das exokrine Gewebe eingebettet sind (Wissdorf et al., 2010). Im Jahre 1869 wurden die Langerhansschen Inseln von Paul Langerhans im Rahmen seiner Doktorarbeit beschrieben. Aber erst im Jahre 1886 wurde ihre endokrine Funktion von Minkowski und Mehring erforscht (Welsch, 2006). Die Inseln entwickeln sich aus Epithelsprossen (Inselzapfen), die aus dem Epithel der embryonalen Gänge und der Endstücke herauswachsen. Diese Inselzapfen lösen sich normalerweise während der Entwicklung von ihrem Ursprungsort im exokrinen Pankreas, jedoch kommt es gelegentlich vor, dass einzelne Zellsprosse lange Zeit nach dem Abschluss der Inselbildung mit ihrem Ursprungsort in Verbindung bleiben (Rüsse und Sinowatz, 1991, Schnorr, 2011). Die Zellen der Inseln differenzieren sich in unterschiedliche Zelltypen, die man mit immunhistochemischen Methoden nachweisen kann (Rüsse und Sinowatz, 1991). Auf die verschiedenen Zellen der Inseln wird im Abschnitt 2.3.2 genauer eingegangen.

Nach Doerr et al. (1973) entwickelt sich beim menschlichen Säugling der endokrine Teil des Pankreas schneller und funktioniert früher als der exokrine Teil. Bei der Geburt besitzt das Pankreas noch sehr viel embryonales Bindegewebe, das dann durch exkretorisches Parenchym ersetzt wird (Doerr et al., 1973). Dies wird analog bei Rüsse und Sinowatz (1991) für Tiere beschrieben. Die Bildung der Verdauungsenzyme beginnt einige Wochen nach der Geburt. Erst nach dem Entwöhnen der Tiere von der Muttermilch kommt es zu Ernährungs- und hormonellen Veränderungen, womit Synthese und Sekretion der Pankreasenzyme ansteigen (Charles, 2007).

## **2.2 Anatomie des Pankreas**

Das Pankreas, das nur Vertebraten besitzen (Milton und Goslow, 2004), wird als eine rosa bis graue, lobulierte, tubuloalveoläre Drüse beschrieben (Cullen, 2009). Das Pankreas befindet sich bei allen Haussäugetieren nahe am Duodenum und liegt zwischen den Serosablättern des großen Netzes (Omentum majus) bzw. des Mesoduodenums (Hermanns, 1999). Das Pankreas beim Pferd befindet sich



genauer auf Höhe des 17. bis 18. Brustwirbels, größtenteils liegt es rechts der Medianen. Die Dorsalfläche berührt die Zwerchfellpfeiler, die Aorta, die kaudale Hohlvene (Vena cava caudalis) und die Pfortader (Vena portae). Lockeres Bindegewebe befestigt das Pankreas kaudovertral mit dem Blinddarmkopf (Caput ceci), mit der magenähnlichen Erweiterung des Grimmdarms (Ampulla coli) und dem Colon transversum, einem weiteren Abschnitt des Grimmdarms (Wissdorf et al., 2010).

Das Pankreas wird beim Pferd in einen mittleren umfangreichen Teil, Corpus pancreatis, einen stumpfen, kurzen rechten Duodenalschenkel, Lobus pancreatis dexter, und in einen linken längeren Milzschenkel, Lobus pancreatis sinister, unterteilt (Vollmerhaus und Roos, 2004, König et al., 2009). Beim Pferd bilden Pankreaskörper und dessen Schenkel, die durch eine Brücke aus Drüsengewebe verbunden sind, einen Pfortaderring (Annulus pancreatis), durch den die Vena portae verläuft (Vollmerhaus und Roos, 2004). Das Pankreas besitzt eine elastische Konsistenz und wird von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umgeben (Hermanns, 1999). Das Drüsengewebe setzt sich aus Lappen zusammen, die wiederum von bindegewebigen Septen in Läppchen unterteilt werden. Das Bindegewebe hält das Drüsengewebe locker zusammen und beinhaltet Blutgefäße, Nerven, Lymphbahnen und kleine Ganglienzellhaufen (Doerr et al., 1973). Es kann eine Farbe von blass pink bis dunkelrot besitzen, abhängig davon wie viel Blut es gerade beinhaltet (Williams, 1996). Die Langerhansschen Inseln sind kleine Zellansammlungen, die einen Durchmesser von ungefähr 100 bis 200 µm haben. Sie setzen sich aus 2000 bis 3000 endokrinen Zellen zusammen, wobei es vier verschiedene Zelltypen gibt (siehe Abschnitt 2.3.2) (Welsch, 2006). Die Inseln sind im exokrinen Gewebe unregelmäßig verteilt und unterschiedlich groß (Dyce et al., 1991). Das endokrine Gewebe macht ungefähr 1 bis 2 % der Masse des Pankreas aus (Williams, 1996).

Wie bei der Embryonalentwicklung schon erwähnt, gibt es tierartliche Unterschiede in der Ausbildung der Ausführungsgänge. Beim Pferd sind beide Ausführungsgänge, der Ductus pancreaticus und der Ductus pancreaticus accessorius, erhalten (Hermanns, 1999), der Ductus pancreaticus accessorius ist der kleinere von beiden (Rüsse und Sinowatz, 1991). Der Ductus pancreaticus mündet zusammen mit dem Ductus choledochus (Gallengang) in eine ringförmige Schleimhauerhebung, der Papilla duodeni major, auf der 2. Krümmung des vorderen Abschnittes des Duodenum (Pars cranialis duodeni). Die Mündungsöffnung des Ductus pancreaticus accessorius, die Papilla duodeni minor, befindet sich ebenfalls auf der Pars cranialis

duodeni gegenüber der Papilla duodeni major (Wissdorf et al., 2010).

Die absolute Masse eines frischen Pankreas eines Pferdes ist abhängig von der Rasse und beträgt zwischen 340 bis 350 g. Die relative Masse entspricht 0,06 % des Körpergewichts (Wissdorf et al., 2010).

Die Blutversorgung des Pankreas wird durch Seitenäste der Arteria coeliaca und der Arteria mesenterica cranialis gewährleistet. Für den rechten Schenkel des Pankreas sorgen Zweige der Arteria coeliaca: die Arteria hepatica, die Arteria pancreaticoduodenalis cranialis und die Arteria gastrica sinister, die alle an das Pankreas Zweige (Rami pancreatici) abgeben. Die Arteria lienalis, ein weiterer Zweig der Arteria coeliaca, versorgt gemeinsam mit der Arteria pancreaticoduodenalis caudalis, ein Seitenast der Arteria mesenterica cranialis, durch ihre Rami pancreatici den Körper und den linken Schenkel des Pankreas (Vollmerhaus und Roos, 2004, Waibl et al., 2005, König et al., 2009). Die Venen, die in die Vena portae münden, verlaufen parallel zu den Arterien (Wissdorf et al., 2010). Die Inseln besitzen sinusoidale, fenestrierte und kapilläre Gefäße (Welsch, 2006). Diese Gefäße zweigen aus intra-löbulären Arterien ab und bilden in den Inseln Gefäßknäuel (Glomeruli) (Williams, 1996). Die insuloazinären Portalgefäße, die aus den peripheren Kapillaren der Inseln hervorgehen, münden in das Kapillarnetz der Azinuszellen. Die Azini bekommen so hormonreiches Blut, und man nimmt an, dass dadurch die Sekretion der Azinuszellen beeinflusst wird (Welsch, 2006).

Die Innervation des Pankreas erfolgt vegetativ über sympathische und parasympathische Fasern. Der Plexus solaris liefert die sympathischen Fasern (N. sympathicus), und aus dem Truncus vagalis dorsalis ziehen parasympathische Fasern (N. vagus) zum Pankreas (König et al., 2009). Die Sekretion des Pankreas wird durch die parasympathischen Fasern gefördert und durch die sympathischen Fasern gehemmt (Vollmerhaus und Roos, 2004). Aber auch Ganglien, die im Parenchym verstreut liegen, kontrollieren die exokrine und endokrine Sekretion. Die Neuronen des Pankreas bilden, speichern und geben Substanzen frei, die biologisch aktiv sind, wie zum Beispiel Acetylcholin und Norepinephrin. Es ist noch nicht genau bekannt, wie diese Neurotransmitter die Mikrozirkulation und die Funktion der exokrinen und endokrinen Zellen steuern (Charles, 2007). Beim Pferd treten die Lymphgefäße des Pankreas in die Lymphonodi coeliaci, mesenterici craniales oder colici ein (Vollmerhaus und Roos, 2004).

## 2.3 Histologie des Pankreas

Das Pankreas setzt sich aus zwei funktionell und morphologisch verschiedenen Teilen zusammen. Der exokrine Anteil des Pankreas ist eine tubuloazinäre, zusammengesetzte, rein seröse Drüse (Liebich, 2004, Hees, 2006) und besteht aus einem komplex verzweigten, anastomosierenden Gangsystem mit kurvenreichem Verlauf. Die Gänge variieren in ihrem Durchmesser und enden häufig blind (Bockman, 1980). Das Endstück eines Drüsenganges wird Azinus genannt (Welsch, 2006). Der endokrine Anteil des Pankreas, das Inselorgan, besteht ungefähr aus 1 bis 2 Millionen Epithelzellhaufen, den Langerhansschen Inseln. Die Inseln setzen sich aus unterschiedlichen endokrinen Zellen zusammen und werden von einem dichten Kapillarnetz durchzogen (Sinowatz, 2006, Charles, 2007).

### 2.3.1 Histologie des exokrinen Pankreas

Wie bereits eingangs im Abschnitt 2.3 erwähnt, besteht das exokrine Gewebe aus einem komplex verzweigten Gangsystem mit Azini. Jeder Azinus ist aus proteinsynthetisierenden, serösen Zellen aufgebaut (Liebich, 2004). Diese Azinuszellen können tubulär angeordnet sein, das heißt sie sind in das Gangsystem eingeschaltet, oder sie ordnen sich azinär um die blind endenden Gangteile an (tubulo-azinäre Drüse). Somit können auch Teile des Gangsystems als zentroazinäre Zellen im Bereich der Azinuszellen beobachtet werden (Hermanns, 1999). Die Azinuszellen besitzen einen großen Kern mit 1 bis 2 Nucleoli, viel raues endoplasmatisches Retikulum und einen großen supranukleären Golgi-Apparat (Welsch, 2006). Die Zellbasis färbt sich durch diese Organellen basophil (Liebich, 2004). Verschiedene Verdauungsenzyme werden von den Azinuszellen produziert und werden dann in Zymogengranula, die apikal liegen und azidophil sind, gespeichert (Hermanns, 1999). Darauf wird im Abschnitt 2.4.1 noch näher eingegangen. Jeder Azinus wird von einer Basallamina, von retikulären Fasern und von einem Kapillarnetz umfasst (Gratzl et al., 2005).

Das Gangsystem besteht aus intralobulären und interlobulären Gängen und extra-pankreatischen Hauptgängen (Williams, 1996). Der Anfangsabschnitt der intralobulären Gänge wird Schaltstück (Ductus intercalatus) genannt und schließt sich direkt an die Azini an (Doerr et al., 1973). Die Schaltstücke besitzen ein einschichtig plattes bis isoprismatisches Epithel. Da Streifenstücke, die für Speicheldrüsen

typisch sind, fehlen, gehen die Schaltstücke direkt in die intralobulären Ausführungsgänge über, die ein isoprismatisches Epithel besitzen (Hees, 2006). Das Epithel wird in den nachfolgenden interlobulären Gängen und extrapankreatischen Hauptgängen hochprismatisch (Hermanns, 1999). Im Epithel der größeren Gänge können bei einigen Tieren, außer bei Hund und Katze, auch Becherzellen enthalten sein (Doerr et al., 1973, Liebich, 2004). Das Ausführungsgangsystem wird von einem kollagenen Fasergeflecht umgeben, in dem Blutgefäße und vegetative Nerven verlaufen (Liebich, 2004).

### **2.3.2 Histologie des endokrinen Pankreas**

Wie bereits eingangs im Abschnitt 2.3 erwähnt, besteht der endokrine Anteil des Pankreas aus den Langerhansschen Inseln, die im exokrinen Gewebe verstreut liegen und sich aus Epithelzellen, zwischen denen weite gefensterte Kapillaren verlaufen, zusammensetzen (Sinowatz, 2006). Die Zellhaufen sind nicht an das Gangsystem angeschlossen, sondern geben die von ihnen gebildeten und in ihren sekretorischen Granula gespeicherten Hormone über die Kapillaren ins Blut ab (Vollmerhaus und Roos, 2004). Innerhalb der Inseln kommen vier verschiedene Zelltypen vor, die sich hinsichtlich ihrer Hormone und ihrer Ultrastruktur der Granula unterscheiden. Die Unterscheidung der Zelltypen erfolgt entweder immunhistologisch anhand ihrer Hormone oder mit Hilfe eines Elektronenmikroskops anhand ihrer sekretorischen Granula (Welsch, 2006).

Die A-Zellen (alpha-Zellen) findet man beim Pferd vor allem im Zentrum der Inseln, häufig auch im Gangepithel, und ein paar A-Zellen liegen zwischen den Azinuszellen (Helmstaedter et al., 1976). Diese Zellen machen ungefähr 20 % der Inselzellen aus. Sie produzieren das Peptidhormon Glukagon. Ihre Zellkerne sind stark gekerbt (Böck und Liebich, 2004), ihre a-Granula sind azidophil und lassen sich mit Silber imprägnieren (Sinowatz, 2006).

Die B-Zellen (beta-Zellen) liegen beim Pferd vor allem in der Peripherie der Inseln und bilden einen Mantel um die A-Zellen. Aber auch im Gangepithel und zwischen den Azinuszellen können einige B-Zellen gefunden werden (Helmstaedter et al., 1976). Die B-Zellen bilden das Proteohormon Insulin und den Insulinantagonisten IAPP (islet amyloid polypeptid oder Amylin) (Böck und Liebich, 2004, Charles, 2007). Ihre Zellkerne sind oval und locker strukturiert und lassen sich mit Gomori-

Aldehydfuchsin anfärben. In ihren b-Granula kann man mit Hilfe des Elektronenmikroskops polygonale Kristalloide erkennen (Böck und Liebich, 2004). Innerhalb der Granula wird das Insulin an einem Zinkkomplex gebunden. Die B-Zellen umfassen ungefähr 60 bis 80 % der Inselzellen (Sinowatz, 2006).

Die D-Zellen (delta-Zellen) machen etwa 5 % der Zellen aus (Sinowatz, 2006). Einige D-Zellen befinden sich beim Pferd zwischen der A- und der B-Zellen-Zone, vermischen sich mit B-Zellen oder bilden kleine Gruppen um die B-Zellen herum, so dass eine diskontinuierliche Grenze der Inseln entsteht. Einzeln kommen D-Zellen auch im Gangepithel und zwischen den Azinuszellen vor (Helmstaedter et al., 1976). Mit dem Lichtmikroskop sind die D-Zellen nur durch eine spezielle Versilbertechnik nach Grimelius zu erkennen. Sie sind durch schlanke Zytoplasmafortsätze gekennzeichnet und ihre Granula enthalten Somatostatin, ein Peptidhormon (Böck und Liebich, 2004).

Die PP-Zellen befinden sich beim Pferd an der Peripherie der Inseln (Charles, 2007) und machen nur 1 bis 2 % der Inselzellen aus. Sie können außerdem auch vereinzelt in Gängen und Azini vorkommen (Welsch, 2006) und bilden verschiedene gastroenteropankreatische Polypeptidhormone: Das Pankreatische Polypeptid (PP), das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) und das Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK) (Weyrauch et al., 1998, Böck und Liebich, 2004).

Die seltenen C-Zellen besitzen keine Granula. Sie werden nicht zu den vier verschiedenen Inselzelltypen gezählt, sondern werden als undifferenzierte Stammzellen oder als inaktive A- oder B-Zellen angesehen (Böck und Liebich, 2004).

Nach Forssmann (1976) sind auch G-Zellen und S-Zellen im Pankreas des Pferdes zu finden, jedoch in einer sehr geringen Zahl. Die G-Zellen liegen beim Pferd am Rande der Inseln und im exokrinen Gewebe. Ihre Granula sind dichter gepackt als die Granula in den anderen Inselzellen und enthalten Gastrin. Die S-Zellen (small granula cells) sind beim Pferd nur in den Inseln zu finden und kommen in geringer Zahl vor. Sie enthalten eine hohe Anzahl an Mitochondrien und ihre Granula sind klein und liegen an der Peripherie der Zelle (Forssmann, 1976).

## **2.4 Physiologie des Pankreas**

Das exokrine Gewebe des Pankreas bildet ein Sekret, das essentiell für die Verdau-

ung ist (Wissdorf et al., 2010). Die darin enthaltenen Enzyme sind für die Aufspaltung der Hauptnährstoffe, Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße, verantwortlich (Milton und Goslow, 2004). Der Saft des Pankreas wird über den Ductus pancreaticus in das Duodenum geleitet. Je nach Spezies wird unterschiedlich viel Pankreassaft gebildet. Pferde produzieren deutlich mehr als die übrigen Haustiere. Im Schnitt sind es ungefähr 30 bis 35 Liter pro Tag. Ein Hund dagegen bildet ungefähr 0,2 bis 0,4 Liter pro Tag und ein Mensch bildet im Vergleich dazu 1 bis 2 Liter pro Tag (Scharrer und Wolfram, 2005). Die Sekretion des Pankreassaftes ist bei Pferden kontinuierlich, aber variiert in ihrer Intensität je nach Nahrungsaufnahme und Bewegung (Savage, 1999). Für den Fett-, Protein- und besonders für den Kohlenhydratstoffwechsel sind außerdem noch die Hormone wichtig, die im endokrinen Anteil des Pankreas gebildet werden (Welsch, 2006). Sie gelangen über ein dichtes Kapillarnetz, das die Langerhansschen Inseln durchsetzt, ins Blut (Vollmerhaus und Roos, 2004).

#### **2.4.1 Physiologie des exokrinen Pankreas**

Das Sekret des exokrinen Gewebes des Pankreas enthält Enzyme, Wasser und Elektrolyte (Cullen, 2009). Die Verdauungsenzyme, die die Zellen der Azini produzieren, werden in aktiver Form oder als inaktive Proenzyme in Sekretgranula, den sogenannten Zymogengranula, gespeichert. Bevor die Proenzyme wirken können, müssen sie im Dünndarm aktiviert werden (Scharrer und Wolfram, 2005). Dies wird im Abschnitt 2.4.1.1 näher erläutert. Im Hungerzustand ist die Anzahl der Zymogengranula hoch, wohingegen sie nach der Fütterung niedrig ist (Liebich, 2004). Die Enzyme werden aus den Granula durch Exozytose in das von den Azinuszellen gebildete Lumen freigegeben und gelangen weiter über das Ausführungsgangsystem in den Dünndarm (Gratzl et al., 2005).

Der Pankreassaft enthält Enzyme für die Verdauung der drei Hauptnährstoffe. Die Enzyme setzen sich zusammen aus den eiweißspaltenden Proteasen (Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase A/B und Proelastase), den fett- und lipidspaltenden Esterasen (Lipase und Phospholipase A<sup>2</sup>) und der kohlenhydratspaltenden Carbohydase (Amylase). Die proteolytischen Enzyme für Eiweiße sind inaktive Proenzyme, die Enzyme für Fette und Kohlenhydrate liegen in aktiver Form vor (Hermanns, 1999). Welche Enzyme vermehrt produziert werden, richtet sich nach der Art der Fütterung. Das Pankreassekret des Pferdes enthält wenig Amylase, da das Pferd ein Grasfresser ist und Gras wenig Stärke und damit auch wenig

Kohlenhydrate enthält. Bei eiweißreicher und fettreicher Nahrung werden demnach mehr Lipasen und Peptidasen gebildet (Scharer und Wolfram, 2005).

Der exokrine Teil des Pankreas produziert aber nicht nur Enzyme, sondern auch Wasser und Bikarbonat. Diese bikarbonatreiche Flüssigkeit neutralisiert den sauren Magenbrei (Chymus) und stellt somit für die Enzyme des Pankreas einen optimalen pH-Wert her. Diese Flüssigkeit wird vom Epithel der Schaltstücke gebildet und enthält keine Enzyme (Gratzl et al., 2005). Die exokrine Sekretion wird über das vegetative Nervensystem, den Nervus vagus, und über die beiden Hormone Sekretin und Cholezystokinin stimuliert. Diese Hormone werden von den neuroendokrinen Zellen des Dünndarmepithels gebildet. Das Sekretin wird durch die Magensäure und die Fettsäuren im Dünndarm freigesetzt und regt die Wasser- und Bikarbonatsekretion der Gangzellen an. Das Cholezystokinin, dessen Bildung durch unverdautes Lipid und durch Aminosäuren ausgelöst wird, bewirkt eine Freisetzung der Enzyme aus den Zymogengranula (Charles, 2007, Cullen, 2009).

#### **2.4.1.1 Schutzmechanismen des exokrinen Pankreas**

Das Pankreas besitzt mehrere Mechanismen, um sich vor Selbstverdauung zu schützen. Die inaktiven Proenzyme und die aktiven Enzyme werden getrennt in Zymogengranula gespeichert. Somit sind sie voneinander und von den Lysosomen im Zytoplasma der Azinuszellen getrennt. Des Weiteren werden die proteolytischen Enzyme als Proenzyme gespeichert. Sie müssen erst aktiviert werden, bevor sie wirken können (Cullen, 2009). Dies geschieht im Dünndarm durch das Enzym Trypsin. Im Dünndarm muss Trypsin erst selbst durch eine Enteropeptidase, die in der Schleimhaut des Darms gebildet wird, aus Trypsinogen aktiviert werden, erst dann kann es die anderen inaktiven Enzyme durch Peptidspaltung in ihre aktive Form bringen (Scharer und Wolfram, 2005). Damit diese Aktivierung nicht schon vorzeitig im Pankreas stattfindet, werden Trypsininhibitoren von Azinuszellen gebildet. Ein weiterer Schutz sind muskuläre Sphinkter der Ausführungsgänge. Sie verhindern, dass der Darminhalt mit den aktivierten Enzymen wieder zurück in das Pankreas fließt (Charles, 2007).

#### **2.4.1.2 Regeneration des exokrinen Pankreas**

Das exokrine und auch das endokrine Gewebe können sich nach geringem Zell-

verlust durch Zellteilung (Mitose) der ausdifferenzierten Zellen, wie der Azinus-, Gangepithel- und Inselzellen (siehe auch Abschnitt 2.4.2.2), wieder regenerieren. Nach einer schwerwiegenden Schädigung, wie einer chronischen Pankreatitis oder einer Pankreasatrophie, bildet das Pankreas tubuläre Komplexe aus. Dies bedeutet, dass aus Azinuszellen Gangepithel ähnliche Zellen entstehen, die Ausführungsgänge bilden oder sich wieder in Azinuszellen umwandeln können (Hermanns, 1999). Laut Charles (2007) kommt es jedoch, wenn die parenchymatöse Schädigung zu groß ist und das Pankreas nicht genug funktionsfähiges Gewebe neu bilden kann, zur Proliferation des Gangepithels und des Bindegewebes.

### **2.4.2 Physiologie des endokrinen Pankreas**

Die Hormone Insulin, IAPP, Glukagon, Somatostatin und das Pankreatische Polypeptid werden in den Langerhansschen Inseln gebildet (Welsch, 2006). Im rauen endoplasmatischen Retikulum der unterschiedlichen Inselzellen werden die Inselhormone als Vorstufen gebildet und dann im Golgi-Apparat in Sekretgranula verpackt. Sie gelangen in der aktiven Form an die Zelloberfläche und werden durch Exozytose in das Kapillarnetz abgegeben (Böck und Liebich, 2004).

Das Proteohormon Insulin wird in den B-Zellen der Langerhansschen Inseln gebildet und ist für die Senkung des Blutglukosespiegels verantwortlich. Das Hormon wirkt anabol, da es Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße im Skelettmuskel sowie im Leber- und Fettgewebe speichert (Böck und Liebich, 2004). Der Nervus vagus fördert die Abgabe von Insulin, die sympathischen Fasern hemmen sie (Welsch, 2006).

Der Insulinantagonist IAPP wird auch von den B-Zellen produziert, zusammen mit Insulin in denselben Zymogengranula gespeichert und freigesetzt. Das Hormon IAPP ist bei der Kontrolle des Blutdrucks beteiligt, wirkt am Hypothalamus als Sättigungshormon und spielt bei der Kalzium-Homöostase eine Rolle. Außerdem hemmt IAPP die basale Insulin induzierte Glykogensynthese in der Skelettmuskulatur, fördert die Glykogenolyse in den Muskeln und stimuliert die Glukoneogenese in der Leber. Die Glukose induzierte Insulinfreisetzung wird von IAPP gehemmt (Charles, 2007).

Das Peptidhormon Glukagon stammt aus den A-Zellen der Langerhansschen Inseln und hat insulinantagonistische Wirkung. Es ist für die Erhöhung des Glukosespiegels im Blut zuständig (Böck und Liebich, 2004). Die Abgabe des Hormons Glukagon wird über sympathische beta-Rezeptoren gefördert und von Insulin gehemmt (Welsch,



2006). Auf die Wirkung von Insulin und Glukagon wird noch näher im Abschnitt 2.4.2.1 eingegangen.

Somatostatin wird in den D-Zellen des Pankreas und außerdem noch in den D-Zellen des Gastrointestinaltraktes, in der Adenohypophyse und in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet (Böck und Liebich, 2004). Es hemmt die Freisetzung von Insulin und Glukagon aus den angrenzenden Zellen (Sinowatz, 2006).

Das aus den PP-Zellen stammende Pankreatische Polypeptid (PP) unterdrückt die Sekretion des exokrinen Pankreas und die Motilität des Magens und des Darms (Gratzl et al., 2005). Das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP), das auch in den PP-Zellen gebildet wird (Böck und Liebich, 2004), ist ein Neurotransmitter des enterischen Nervensystems. Es wirkt hemmend an den Muskel-Motoneuronen und erregend an den Sekret-Motoneuronen (Möstl, 2005). Die PP-Zellen produzieren außerdem noch das Polypeptid Cholecystokin (CCK) (Böck und Liebich, 2004), was auch in der Duodenalschleimhaut gebildet wird. CCK fördert die Sekretion der Lipase, der Amylase und von Trypsinogen und reguliert unter anderem die Nahrungsaufnahme (Möstl, 2005).

Gastrin wird in den G-Zellen des Pankreas (Forssmann, 1976) und vor allem in den G-Zellen des Magens gebildet. Es stimuliert die HCl-Sekretion, jedoch wird seine Sekretion bei einem zu hohen HCl-Gehalt im Magen gehemmt (Möstl, 2005).

Über die Funktion der S-Zellen, die auch beim Pferd auftreten, ist nichts bekannt, und auch über die altersabhängigen Veränderungen der Zellen wird nur diskutiert (Forssmann, 1976).

#### **2.4.2.1 Regulation des Blutglukosespiegels**

Das Zentralnervensystem kann keine Glukose bilden und besitzt auch sonst keinerlei Energiereserven. Bei einem Glukosemangel kann es zu hypoglykämischen Krämpfen, Bewusstlosigkeit und bei längerem Mangel zum Tod kommen. Die Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels ist deshalb sehr wichtig und wird von den beiden Hormonen Insulin und Glukagon übernommen (Möstl, 2005). Nach der Nahrungsaufnahme steigt der Insulinspiegel im Blut an, da eine Hyperglykämie entstanden ist (Welsch, 2006). Studien mit Glukoseinfusionen zeigten aber, dass bei Pferden die Sekretion von Insulin nach der Erhöhung des Blutglukosespiegels nur langsam ansteigt. Jedoch kann eine schnellere Erhöhung von Insulin durch

Bewegung und Training erzielt werden (Savage, 1999). Insulin wirkt blutzucker-senkend, indem es die Glukoseaufnahme und Umwandlung in Glykogen durch Fett-, Leber- und Muskelzellen unterstützt (Welsch, 2006). Die Zellen dieser Gewebe besitzen Rezeptoren mit denen das Insulin reagiert. Es kommt nachfolgend zu einer Autophosphorylierung von Glukosetransportmolekülen, wodurch eine erleichterte Diffusion von Glukose ins Zellinnere stattfindet (Stangassinger, 2005). Insulin bewirkt außerdem eine Hemmung der Fettspaltung (Lipolyse) im Fettgewebe und einen verstärkten Einbau von Fett und Glykogen in die Muskeln (Hees, 2006). Im Hungerzustand entsteht eine Hypoglykämie, wodurch Insulin im Blut abnimmt, somit auch die Verwertung von Glukose verringert wird und das Hormon Glukagon vermehrt ausgeschüttet wird. Glukagon ist ein Insulinantagonist. Es erhöht den Blutglukosespiegel, indem es die Glukoneogenese und die Glykogenolyse in der Leber stimuliert und die Lipolyse im Fettgewebe aktiviert (Charles, 2007). Glukagon reguliert den Einstrom von Glukose in den extrazellulären Raum aus den Hepatozyten, wohingegen Insulin den Ausstrom von Glukose aus dem extrazellulären Raum in Fettzellen, Muskulatur und Hepatozyten reguliert. Die beiden Antagonisten versuchen so, den Glukosespiegel in der extrazellulären Flüssigkeit auf einem bestimmten Niveau zu halten (Cullen et al., 1995).

#### **2.4.2.2 Regeneration des endokrinen Pankreas**

Die Inselzellen der adulten Säugetiere haben die Fähigkeit, sich mitotisch zu teilen. Man fand in einem Experiment mit Ratten jedoch heraus, dass sich die Anzahl der B-Zellen, die sich nach der Geburt noch mitotisch teilen können, in der perinatalen Periode von 10 auf 3 % im frühen Erwachsenenalter reduziert. Neue Inselzellen können sich aber auch aus Stammzellen entwickeln, jedoch ist man sich noch nicht einig, wo diese Stammzellen lokalisiert sind. Eine Möglichkeit wäre, dass die Stammzellen im Gangepithel, in den Inseln oder im Interstitium des Pankreas oder sogar im Knochenmark oder in der Milz liegen (Charles, 2007).

### **2.5 Pathologie des Pankreas**

In den nachfolgenden Abschnitten werden die pathologischen Veränderungen des Pankreas beschrieben. Diese werden in Veränderungen des exokrinen und des endokrinen Gewebes des Pankreas unterteilt.

### **2.5.1 Pathologische Veränderungen des exokrinen Gewebes**

Zu den pathologischen Veränderungen des exokrinen Gewebes des Pankreas gehören postmortale Veränderungen, Entwicklungsstörungen, Kreislaufstörungen, Stoffwechselstörungen, Veränderungen am Gangsystem, regressive Veränderungen, Entzündungen, Parasitosen sowie Tumore und tumorähnliche Läsionen.

#### **2.5.1.1 Postmortale Veränderungen**

Das Pankreas verliert nach dem Tod sehr schnell sein normales makroskopisches Bild (Doerr et al., 1973), da post mortem autodigestive und autolytische Prozesse einsetzen, die für die schnelle Auflösung des Pankreasgewebes verantwortlich sind (Johannsen, 1986). Die Autolyse wird durch hohe Temperaturen und grobe Handhabung des Organs bei der Sektion beschleunigt, da Zellen rupturieren und die Verdauungsenzyme freigesetzt werden (Charles, 2007). Die Pankreasenzyme, die nach dem Tod freigesetzt und aktiviert werden, treiben den Gewebeabbau voran (Johannsen, 1986), die Läppchenstruktur des Pankreas löst sich rasch auf, und die Konsistenz wird teigig und schmierig weich. Vor allem werden die reichlich vorhandenen Eiweiße, Nukleinsäuren und Lipide schnell und leicht abgebaut (Doerr et al., 1973). Das Pankreas verfärbt sich durch Hämolyse schmutzig rot (Hermanns, 1999), durch Sulfmethämoglobinfreisetzung grünlich und durch Gallenfarbstoffe gelblich. Außerdem können sich postmortal Emphyseme im Pankreas entwickeln, die durch gasbildende Bakterien gebildet werden (Pohlenz, 1991). Bei Hunden und Pferden sind post mortem häufig im Interstitium des Pankreas Blutungen zu beobachten (Charles, 2007).

#### **2.5.1.2 Entwicklungsstörungen**

Entwicklungsstörungen des Pankreas kommen bei Tieren eher seltener vor (Käufer-Weiss, 2007), und es sind nach Savage (1999) bei Pferden keine bedeutsamen Anomalien des Pankreas bekannt. Zu den Missbildungen des Pankreas gehören die Pankreashypoplasie, das ektopische/akzessorische Pankreasgewebe, das Pancreas divisum und das Pancreas anulare. Nach Grözinger und Wanke (1976) ist es schwer, in vivo eine exakte Diagnose von Entwicklungsstörungen zu stellen, was wiederum die Diskrepanz zwischen klinischen und pathoanatomischen Häufigkeitsangaben erklärt. In den nachfolgenden Abschnitten werden die einzelnen Entwicklungsstörungen aufgeführt.

### **2.5.1.2.1 Pankreashypoplasie**

Bei der Pankreashypoplasie handelt es sich um eine Unterentwicklung des exokrinen Teils des Pankreas, wobei die Langerhansschen Inseln normal entwickelt sind (Johannsen, 1986, Pohlenz, 1991). Generell sind Hypoplasie und Atrophie des Pankreas (siehe Abschnitt 2.5.1.6.1) schwer zu unterscheiden (Cullen, 2009). Die Folge der Hypoplasie ist eine exokrine Pankreasinsuffizienz (Cullen, 2009). Bisher wurde bei Hunden und Kälbern diese Art von Missbildung des Pankreas festgestellt (Nieberle und Cohrs, 1970, Johannsen, 1986, Pohlenz, 1991), und auch beim Menschen wurden von Kriss (1927) verschiedene Fälle von Pankreashypoplasie beschrieben. In der Literatur konnten jedoch keine Fälle von Pankreashypoplasien bei Pferden gefunden werden.

### **2.5.1.2.2 Ektopisches / akzessorisches Pankreasgewebe**

Pankreasheterotopie (Ektopie), akzessorisches Pankreas oder Nebenpankreas sind unterschiedliche Bezeichnungen für Pankreasgewebe, das sich nicht an der anatomisch üblichen Lokalisation befindet. Diese Bezeichnungen werden meist synonym gebraucht (Doerr et al., 1973, Cullen, 2009). Das Gewebe ist normal entwickelt und funktionsfähig, jedoch sind die Inseln nicht immer vorhanden. Diese Missbildung kann sich aus Teilen einer duodenalen Knospe entwickeln, die während der Embryonalentwicklung an einer falschen Stelle zu liegen gekommen ist. Außerdem ist es möglich, dass eine embryonale Pankreasanlage, die sich normalerweise zurückbildet, bestehen bleibt oder dass innerhalb des pluripotenten endodermalen Epithels pankreatische Transskriptionsfaktoren aktiviert werden und sich somit Pankreasgewebe entwickelt (Charles, 2007).

Nach Charles (2007) wird vor allem beim Menschen ektopisches Pankreasgewebe im Zusammenhang mit abnormer Darmperistaltik, Entzündungen der Darmmukosa, Darmulzerationen und einer neoplastischen Entwicklung vermehrt gefunden. Aber auch bei Tieren wird von dieser Art der Pankreasmisbildung berichtet. Bei einer 10-jährigen Kuh löste ektopisches Pankreasgewebe im Gallengang eine Gallengang-obstruktion mit nachfolgender biliärer Zirrhose aus (Shimada et al., 1998). Mann (1922) und Higgins (1926) diagnostizierten bei zwei Hunden akzessorische Pankreasdrüsen subserös auf der Gallenblase, und Barron (1959) stellte ektopisches Pankreasgewebe in der Submucosa des Dünndarms bei Hunden fest. Aber auch bei

Kaninchen, Schweinen und Pferden können nach Burkl (1950) in Duodenaldrüsen Pankreaszellen gefunden werden.

#### **2.5.1.2.3 Pancreas divisum**

Das Pancreas divisum ist eine kongenitale Anomalie. Es entsteht dadurch, dass die dorsale und die ventrale Anlage während der embryonalen Entwicklung nicht verschmelzen und die Ausführungsgangsysteme somit auch getrennt bleiben (Doerr et al., 1973). Beim Menschen tritt dies ungefähr bei 10 % der Bevölkerung auf und kann der Grund für die Entstehung einer akuten Pankreatitis (Ng und Tarabain, 2009), aber auch ein prädisponierender Faktor für eine chronische und eine wiederkehrende idiopathische Pankreatitis sein (Anyfantakis et al., 2013). Es wurde auch bei Hunden das Pancreas divisum entdeckt (Käufer-Weiss, 2007) und in einer Studie als Ätiologie für eine chronische Pankreatitis nachgewiesen (He et al., 1998). In der Literatur sind bei Pferden keine Fälle eines Pancreas divisum soweit bekannt.

#### **2.5.1.2.4 Pancreas anulare**

Das Pancreas anulare gehört auch zu den kongenitalen Anomalien und entsteht während der Embryonalentwicklung durch eine Verlagerungsstörung der ventralen Anlage (Brambs, 1996). Das Duodenum wird dadurch vom Pankreas vollständig ringförmig umfasst (Johannsen, 1986). Diese Anomalie wurde im Jahre 1818 beim Menschen entdeckt und erst 1862 als Pancreas anulare bezeichnet (Yogi et al., 1987). Das Pancreas anulare sowie auch das Pancreas divisum kann klinisch völlig unauffällig bleiben, kann jedoch auch in jedem Alter zu Beschwerden führen (Brambs, 1996). Bei einer Obstruktion des Duodenums sollte das Pancreas anulare als Ursache berücksichtigt werden (Hamm et al., 1997). Bei den Tieren wurde die Missbildung bisher bei Schwein und Katze gefunden (Käufer-Weiss, 2007), bei Pferden ist soweit nichts bekannt.

#### **2.5.1.3 Kreislaufstörungen**

Hyperämie, Ischämie, Ödeme und Blutungen werden zu den Kreislaufstörungen des Pankreas gezählt. Aktive und passive Hyperämie und Ödeme spielen nach Johannsen (1986) im Pankreas eine untergeordnete praktische Rolle, werden hier jedoch trotzdem erwähnt.

### **2.5.1.3.1 Hyperämie**

Eine passive Hyperämie (Stauungshyperämie) tritt nach Kast (1967) sowie Nieberle und Cohrs (1970) im Pankreas des Öfteren auf und kommt vor allem bei Hunden zusammen mit Stauungsblutungen vor. Stauungen werden durch Magendrehungen und durch Störungen des Blutabflusses aus dem Gastrolienalbereich verursacht (Pohlenz, 1991). Das Pankreas wird dabei größer (Kast, 1967) und erhält eine schmutzig verwaschene Farbe (Pohlenz, 1991).

### **2.5.1.3.2 Ischämie**

Eine lokale Ischämie tritt im Pankreas meist bei Allgemeinerkrankungen mit Kachexie auf, wobei zum Teil auch eine Atrophie des Pankreas vorkommen kann. Ein ischämischer Pankreas ist verkleinert, blass und trocken (Kast, 1967). Spezielle Ursachen für Hyperämien und Ischämien im Pankreas bei Pferden konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

### **2.5.1.3.3 Ödem**

Die Ansammlung von seröser Flüssigkeit im interstitiellen Gewebe von Organen wird als Ödem bezeichnet. Generell stellen sich Ödeme als verbreiterte, sulzige und feuchte Interstitien dar (Kast, 1967, Nieberle und Cohrs, 1970, Pohlenz und von Sandersleben, 1990) und können lokal in einzelnen Organen oder generalisiert über den ganzen Körper verteilt auftreten. Es wird im Pankreas das eiweißarme, transsudative Ödem (Stauungsödem) von dem eiweißreichen, entzündlichen Ödem (Speichelödem) unterschieden (Nieberle und Cohrs, 1970, Pohlenz und von Sandersleben, 1990). Ein Stauungsödem kommt durch eine akute Blutrückstauung in die Bauchorgane zustande. Dies geschieht zum Beispiel bei einer trunkulären Pfortaderthrombose und plötzlichem Anstieg des portalen Drucks (Doerr et al., 1973). Bei der Entzündung des Pankreas entsteht das Speichelödem durch den Austritt von Bauchspeichel in das Interstitium zum Beispiel aufgrund von Hypoxie, Sekretstauung oder Toxineinwirkung und setzt sich aus Bauchspeichel und Ödemflüssigkeit zusammen. Dieses Exsudat ist eiweißreich und enthält neutrophile Granulozyten (Hermanns, 1999). Speichelödeme treten unter anderen bei Hunden und Pferden im Zusammenhang mit akuten Pankreatitiden auf (Newman et al., 2006, Taintor et al., 2006, Ollivett et al., 2012, Yamout et al., 2012).

#### **2.5.1.3.4 Blutungen**

Blutungen sind die häufigsten Kreislaufstörungen des Pankreas (Kast, 1967, Käufer-Weiss, 2007). Es wird zwischen Rhexisblutungen (traumatischen Blutungen) und Diapedesisblutungen unterschieden.

Rhexisblutungen werden durch Zusammenhangstrennungen der Gefäßwände verursacht, aber auch Entzündungen oder der Pankreassaft können die Gefäßwand schädigen. Traumatische Blutungen sind meist sehr großflächig und neigen dazu, sich bis ins parapankreatische und subperitoneale Gewebe auszubreiten (Kast, 1967). Bei Pferden wurden derartige Blutungen bei akuten Pankreatitiden beschrieben (Taintor et al., 2006, Ollivett et al., 2012, Yamout et al., 2012).

Ursachen für die Diapedesisblutungen sind Intoxikationen (zum Beispiel mit Mykotoxinen, Strychnin und Blausäure), Infektionen (zum Beispiel mit *Leptospira canicola* beim Hund), Virämien (zum Beispiel mit dem Schweinepest-Virus) und auch Urämien (Johannsen, 1986, Pohlenz, 1991, Käufer-Weiss, 2007). Diese Art von Blutungen kommen außerdem auch im Zusammenhang mit Gerinnungsstörungen vor (Pohlenz, 1991). Diapedesisblutungen toxischer und infektiös-toxischer Ursache sind meist kleine multiple Herde (Kast, 1967), die sich unter die Serosa, im Interstitium und auch im Parenchym des Pankreas ausbreiten können (Pohlenz, 1991). Diese Blutungen treten selten in die Peritonealhöhle über (Kast, 1967).

Des Weiteren können auch Thromben und eine disseminierte intravasale Koagulopathie im Zusammenhang mit Pankreasnekrosen und Pankreasentzündungen auftreten (Pohlenz, 1991).

#### **2.5.1.4 Stoffwechselstörungen**

Zu den Stoffwechselstörungen des Pankreas gehören die Lipomatose, die Amyloidose und die Ablagerung von Lipofuszin.

##### **2.5.1.4.1 Lipomatose**

Die Vermehrung von Fettzellen im Pankreas oder in anderen Organen wird Lipomatose genannt (Nieberle und Cohrs, 1970). Das Fettgewebe lagert sich herdförmig oder diffus in das bindegewebige Interstitium ein. Dabei kommt es meist zu keinem Verlust des exokrinen Parenchyms (lipomatöse Pseudoatrophie) (Riede und Stolte,

1989). Jedoch kann ein Schwund des exokrinen Gewebes und ein Ersatz des exokrinen Gewebes durch Fettzellen (lipomatöse Atrophie) bei einer zu großen Fettgewebsvermehrung auftreten, wobei das Parenchym durch Druckatrophie zugrunde geht. Das Pankreas stellt sich hierbei makroskopisch als heller, grauweißer Fettlappen dar (Nieberle und Cohrs, 1970, Riede und Stolte, 1989). Die Inseln und das Gangsystem werden normalerweise ausgespart (Riede und Stolte, 1989). Wenn jedoch die Langerhansschen Inseln ebenfalls vom Untergang betroffen sind, kann sich ein Diabetes mellitus entwickeln (Nieberle und Cohrs, 1970). Fettgewebe kann aber auch als Platzhalter fungieren, was nach Gewebeerstörung oder einer Pankreashypoplasie der Fall ist (Hermanns, 1999).

Bei Menschen, vor allem höheren Alters (Reimann et al., 1997), ist eine herdförmige Lipomatose eine der meisten Pankreasveränderungen, die jedoch in der Regel keine größeren klinischen Auswirkungen hat. Es kann allerdings auch immer wieder zur Atrophie des Parenchyms mit hochgradigen Lipomatosen kommen, wodurch die Funktion des exokrinen Teils des Pankreas erheblich reduziert wird und dadurch zu wenige Pankreasenzyme zur Verfügung stehen. Die Folgen sind Malabsorption, Fettstuhl und Hypoproteinämie. Die Ursache der Lipomatose ist unbekannt. Jedoch gibt es beim Menschen prädisponierende Faktoren, wie Fettleibigkeit, Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis, angeborene Pankreatitis und Pankreasgangobstruktion durch einen Tumor sowie durch eine cystische Fibrose (Anand et al., 2011). Außerdem fand man bei Menschen heraus, dass Fett sich intralobulär im Zusammenhang mit einer nicht-alkoholischen Fettleber-Hepatitis einlagert. Diese Beziehung scheint durch eine generelle Adipositas zu entstehen (van Geenen et al., 2010).

Bei Tieren, vor allem bei Schweinen, Katzen und Rindern, wird die Lipomatose bei einer allgemeinen Adipositas beobachtet (Pohlenz, 1991, Hermanns, 1999, Cullen, 2009), sie kann aber auch nur das Pankreas betreffen (Charles, 2007). Diese Stoffwechselerkrankung des Pankreas wird jedoch auch im Zusammenhang mit einer Pankreatitis bei Haustieren beobachtet (Tharwat und Buczinski, 2012). Bei Tieren ist die Lipomatose meist nicht funktionell bedeutsam (Charles, 2007). Es konnten bisher keine Fälle von Pferden mit Lipomatose in der Literatur gefunden werden.



#### **2.5.1.4.2 Amyloidose**

Die Amyloidose ist gekennzeichnet durch die extrazelluläre Ablagerung eines pathologischen, unlöslichen, fibrillären Proteins, dem sogenannten Amyloid, in Organen und Geweben (Falk et al., 1997, Vaideeswar und Chetty, 2011). Das Amyloid kann sich dabei in den Langerhansschen Inseln (vor allem bei Katzen) (siehe Abschnitt 2.5.2.2.2), im Interstitium und in den Gefäßwänden des Pankreas ablagern. Wenn das exokrine Pankreasgewebe von der Proteinablagerung betroffen ist, handelt es sich um eine generalisierte Amyloidose vom AA-Typ (Hermanns, 1999). Bei einem Pferd fand man kleine Mengen an AA-Amyloidablagerungen im interlobulären Stroma des Pankreas, aber auch noch in anderen Organen des Gastrointestinaltrakts (Hayden et al., 1988). Auch im exokrinen Teil des menschlichen Pankreas wurden Ablagerungen von Amyloid entdeckt. Die exokrine Funktion ist normalerweise bei dieser Art der Amyloidose nicht eingeschränkt (Vaideeswar und Chetty, 2011).

#### **2.5.1.4.3 Ablagerung von Lipofuszin**

Eine Ablagerung von Lipofuszin kann gelegentlich im exokrinen Anteil des Pankreas beobachtet werden und tritt vor allem bei Hunden auf, die einen Vitamin-E-Mangel besitzen. Lipofuszin lagert sich im Pankreas im basalen Zytoplasma der Azinuszellen ab und ist histologisch als goldbraunes Pigment zu erkennen (Charles, 2007). In der Literatur sind bei Pferden keine Lipofuszinablagerungen im Pankreas soweit bekannt.

#### **2.5.1.5 Veränderungen am Gangsystem**

Zu den Veränderungen am Gangsystem des Pankreas zählen die Obstruktion der Gänge, die Bildung von Pankreassteinen (Pankreolithiasis) und die Anomalien des Gangsystems.

##### **2.5.1.5.1 Obstruktion der Pankreasgänge**

Eine Obstruktion der Pankreasgänge wird einerseits durch eine externe Kompression, bedingt durch Tumore (Kurahashi et al., 2004) oder durch chronische Entzündungen und damit verbundener Fibrose, andererseits durch einen luminalen Verschluss der Gänge, bedingt durch Parasiten (zum Beispiel postmortale Aska-

ridenwanderung beim Schwein (Pohlenz, 1991)), entzündliche Exsudate, Narbengewebe oder Pankreassteine, verursacht (Charles, 2007). Auch Fremdkörper können intra vitam oder post mortem aus dem Darm in die Pankreasgänge gelangen oder durch Perforation des Darms in das Pankreas eindringen und eine Obstruktion verursachen (Nieberle und Cohrs, 1970, Johannsen, 1986). Bei einem Pferd wurde eine Obstruktion der Pankreasgänge durch Gallensteine entdeckt (Lavery et al., 1992).

Als Folge einer Verlegung der Pankreasgänge kann es zu einem Sekretstau mit zystischer Erweiterung der Gänge kommen, was als Sialozele oder Ranula pancreatica bezeichnet wird (Johannsen, 1986, Käufer-Weiss, 2007).

Ollivett et al. (2012) bringen bei Mensch und Hund, Yamout et al. (2012) beim Pferd die Gangobstruktion mit einer Pankreatitis in Verbindung. Es wird angenommen, dass eine Pankreatitis unter anderem durch die vorzeitige Aktivierung von Trypsinogen verursacht wird. Diese Aktivierung kommt durch Verletzung von Azinuszellen oder durch eine Obstruktion der Pankreasgänge zustande (Talbot et al., 2011). Nach Talbot et al. (2011) scheint es so, als ob dieser Vorgang auch für das Pferd zutreffend ist. Auch in einer Studie mit Hunden wurde durch Obstruktion (chirurgische Ligation) des Pankreasgangs und durch chirurgisch erzeugte Ischämie eine chronische Pankreatitis verursacht (Tanaka et al., 1988).

#### **2.5.1.5.2 Pankreolithiasis**

Die Bildung von Pankreassteinen im Gangsystem des Pankreas wird Pankreolithiasis genannt (Cullen, 2009). Pankreassteine, Sialolithi pancreatici, sind größtenteils aus Kalziumkarbonat, Kalziumphosphat und einem organischen Gerüst aufgebaut. Vermutlich entwickeln sich die Steine bei Sekretstau und Entzündung der Pankreasgänge (Nieberle und Cohrs, 1970, Käufer-Weiss, 2007). Entstehungsursachen für Pankreassteine können Gallensteine, Sphinkter Spasmen, Ödeme der Gangwände oder der Dünndarmwände, ein Trauma und chirurgische Eingriffe sein (Williams, 1996). Bei Hunden wurde die Bildung von Pankreassteinen experimentell durch eine unvollständige Obstruktion des Pankreasgangs hervorgerufen (Konishi et al., 1981). Die Konsistenz der Steine ist hart, sie sind ungefähr erbsengroß, weißlich, rund und ihre Oberfläche höckrig oder glatt (Nieberle und Cohrs, 1970).

Folgen einer Pankreolithiasis sind Entzündungen der Gangwände, Obstruktion der Gänge, Ödeme im Pankreas, Atrophie und Fibrose des Pankreasparenchyms

(Johannsen, 1986, Groom, 1994, Williams, 1996).

Pankreassteine werden bei Tieren selten diagnostiziert, am häufigsten aber noch bei Rindern, die nach Velling (1975) drei bis fünf Jahre alt sind (Nieberle und Cohrs, 1970). Die Steine werden meist bei der Schlachtung zufällig entdeckt (Pohlenz, 1991, Käufer-Weiss, 2007). Nach Groom (1994) und Stöber (2006) haben die Steine bei Rindern keinerlei klinische Auswirkungen. Die Befallsfrequenz, mit regionalen Schwankungen, liegt bei Schlachtrindern zwischen 0,01 und 1 %. Bei Rindern wird außerdem angenommen, dass eine übermäßige Vitamin-D3-Aufnahme und Weiden auf Silikatböden Ursachen für die Bildung von Pankreassteinen sind (Stöber, 2006). Berichte über Pankreassteine bei Pferden konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

#### **2.5.1.5.3 Anomalien des Gangsystems**

Angeborene Stenosen und zystische Dilatationen sind Anomalien des Gangsystems des Pankreas, die bei Haustieren auftreten können. Bei Lämmern wurden außerdem noch angeborene intrapankreatische Zysten gefunden (Charles, 2007, Cullen, 2009). Über Anomalien des Gangsystems ist bei Pferden soweit nichts bekannt.

#### **2.5.1.6 Regressive Veränderungen**

Die Pankreasatrophie und die Fettgewebsnekrosen werden unter dem Begriff regressive Veränderungen des Pankreas geführt. Bei manchen Autoren, zum Beispiel bei Kast (1967) und Johannsen (1986), wird auch noch die akute Pankreasnekrose zu den regressiven Veränderungen gezählt. Der akuten Pankreasnekrose liegen jedoch vor allem entzündliche Prozesse zugrunde, und sie wird deshalb im Abschnitt 2.5.1.7.1 erläutert.

##### **2.5.1.6.1 Pankreasatrophie**

Der nichtentzündliche Schwund des exokrinen Pankreasparenchyms wird als Pankreasatrophie bezeichnet (Kast, 1967, Hermanns, 1999). Es werden verschiedene Arten von Atrophie des Pankreas unterschieden.

Charles (2007) unterscheidet zwischen einer primären und einer sekundären Pankreasatrophie. Die primäre Atrophie entsteht bei anhaltender Anorexie, einem Hungerzustand, bei Kachexie, einem Protein-Kalorien-Mangel, und bei Maldi-

gestions- und Malabsorptions-Syndromen (Charles, 2007). Auch Tang et al. (1997) schreiben, dass Malnutrition eine Pankreasatrophie und eine intrazelluläre Störung hervorruft. Wu et al. (2012) bestätigen auch in einer Studie mit Ratten, dass eine totale parenterale Ernährung ohne Futteraufnahme zu einer Atrophie des exokrinen Pankreas führt. Diese Art von Parenchymschwund, bedingt durch einen hochgradigen Eiweißmangel, wird bei Hermanns (1999) als marantische Atrophie bezeichnet. Histologisch sieht man bei dieser Art der Atrophie einen Schwund des exokrinen Parenchyms, Azinuszellen ohne Zymogengranula, geschrumpfte Zellen und Basophilie. Die sekundäre Pankreasatrophie kommt durch Druck auf das Pankreas zustande, der bei Lipomatose, Gangobstruktion bzw. Stauung oder Dilatation der Ausführungsgänge sowie bei interstitieller Fibrose, chronischer Entzündung, Neoplasie, Degeneration oder Nekrose verursacht werden kann. Bei dieser Form der Atrophie entstehen Bereiche mit reduziertem Parenchym im Pankreas, die derb, unförmig und knotig sind. Histologisch sind in den Bereichen wenige kleine Azinuszellen und viel Bindegewebe mit Fetteinlagerung zu sehen (Charles, 2007). Generell kann eine Atrophie des exokrinen Pankreas zur Malabsorption, Maldigestion und Abmagerung führen, da nicht mehr genügend Verdauungsenzyme bereitgestellt werden (Johannsen, 1986).

Hermanns (1999) beschreibt außerdem noch die Inaktivitäts-Atrophie, die durch einen Mangel an enteralen Hormonen, wie Cholezystokinin und Sekretin, bedingt durch eine chronische Enteropathie, entsteht. Wu et al. (2012) bestätigen die Beziehung zwischen dem Hormon Cholezystokinin (CKK) und der Pankreasatrophie, indem sie mit einer Cholezystokinin-Infusion das exokrine Pankreas stimulieren und die Atrophie des Pankreas verringern.

Bei Kast (1967), Nieberle und Cohrs (1970) sowie Johannsen (1986) wird außerdem noch die bei älteren Tieren auftretende senile Atrophie aufgeführt. Die marantische und die senile Atrophie können nach Kast (1967) bei allen Tieren vorkommen, und beide haben meist keine klinischen Auswirkungen (Johannsen, 1986).

Nach Yamout et al. (2012) zählt die Atrophie der Azinuszellen zu einem der histologischen Hinweise einer chronischen Pankreatitis. Die Atrophie der Azinuszellen tritt als Komplikation der chronischen Pankreatitis zum Beispiel bei Pferden, Hunden, Schweinen und bei Menschen auf (Higginson, 1937, Pitkaranta et al., 1989, Sasikala et al., 2012, Bostrom et al., 2013, Frokjaer et al., 2013, Inui et al., 2013).

Eine weitere Form der Atrophie ist die idiopathische Pankreasatrophie, die vor allem bei jungen Hunden auftreten kann. Diese Erkrankung des Pankreas betrifft vor allem bestimmte Hunderassen, wie den Deutschen Schäferhund und den Collie, tritt aber auch vereinzelt bei Boxer, Dackel, Dalmatiner, Setter, Dobermann, Pinscher und Mischlingshunden auf. Die Ursache der Erkrankung ist unklar, jedoch wird sie beim Deutschen Schäferhund höchst wahrscheinlich autosomal-rezessiv vererbt (Kast, 1967, Hermanns, 1999). Die idiopathische Pankreasatrophie ist außerdem die häufigste Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Hunden (Tsai et al., 2013).

#### **2.5.1.6.2 Fettgewebsnekrose**

Eine Fettgewebsnekrose kann intrapankreatisch, peri- und parapankreatisch, aber auch mesenterial, omental, subperitoneal, mediastinal, subperikardial, subpleural, intermuskulär und subkutan auftreten (Nieberle und Cohrs, 1970, Johannsen, 1986). Die Nekrose entsteht durch die Zerlegung des Neutralfettes der Fettzellen in freie Fettsäuren, die kristalline Formen bilden, und in Glycerin, das resorbiert wird (Kast, 1967). Bei Haustieren kann die Fettgewebsnekrose der Freisetzung von Pankreasenzymen durch Kreislaufstörungen, Stoffwechselstörungen, Sekretstauungen, Pankreatitis, Druck, Trauma, Fieber, schnelle Kachexie oder genetische Prädisposition zugeschrieben werden (Nieberle und Cohrs, 1970, Tharwat und Buczinski, 2012). Nach Nieberle und Cohrs (1970) sowie Johannsen (1986) werden fehlgeleitete Pankreasenzyme, die Eiweiß und Fett spalten und autodigestive Wirkung besitzen, als Ursache für die Nekrose des Fettgewebes in Betracht gezogen. Die extrapankreatischen Fettgewebsnekrosen werden von den Pankreasenzymen, die über Blut- und Lymphweg dorthin gelangen, verursacht (Waite et al., 2006). Aber auch vasomotorische Störungen, Ischämien und Hypoxien sowie die disseminierte intravaskuläre Gerinnung werden als Ursachen diskutiert.

Makroskopisch sieht man trockene, weiße bis gelbweiße Herde, die eine Größe einer Linse bis Erbse besitzen. Histologisch kann man schollige Ablagerungen von Kalk und nadelförmige Fettsäurekristalle erkennen (Johannsen, 1986).

Die Fettgewebsnekrosen haben bei Tieren anders als beim Menschen keine oder wenn nur geringe klinische Folgen (Nieberle und Cohrs, 1970). Sie treten vor allem beim Schwein, aber auch bei Pferd, Hund, Katze, Rind, Schaf und Huhn auf

(Nieberle und Cohrs, 1970, Newman et al., 2006, Tharwat und Buczinski, 2012). Eine pankreatische und peripankreatische Fettgewebsnekrose findet man bei Pferden im Zusammenhang mit akuten Pankreatitiden (Taintor et al., 2006, Talbot et al., 2011, Ollivett et al., 2012, Yamout et al., 2012). Die peripankreatische Fettgewebsnekrose wird unter anderem zu den Hinweisen auf eine akute Pankreatitis gezählt (Yamout et al., 2012). Die Fettgewebsnekrose tritt beim Menschen meist nach einem Trauma des Fettgewebes als Komplikation einer Pankreatitis auf (Tharwat und Buczinski, 2012).

#### **2.5.1.7 Entzündungen**

Die Pankreatitis (Entzündung des Pankreas) ist eine Erkrankung des Pankreas, bei der es zur Selbstverdauung (Autodigestion) des Pankreasparenchyms mit nachfolgenden Entzündungs- und Vernarbungsprozessen kommt. Es werden zwei Hauptverlaufsformen, die akute und die chronische Pankreatitis, unterschieden (Riede und Stolte, 1989). Die akute Pankreatitis kann noch weiter in eine infektiöse Pankreatitis, die als Begleitpankreatitis oder akut eitrige Pankreatitis auftreten kann, und in eine nichtinfektiöse Pankreatitis, wobei es sich entweder um eine akute interstitielle oder eine akute nekrotisierende Pankreatitis (akute Pankreasnekrose) handelt, unterteilt werden. Bei der chronischen Pankreatitis ist eine chronisch-rezidivierende von einer chronisch-fibrosierenden Pankreatitis zu unterscheiden (Hermanns, 1999). Diese verschiedenen Pankreasformen werden vor allem bei Hund und Katze beobachtet. In den nachfolgenden Absätzen werden Ätiologie, Pathogenese, Pathologie und Klinik der akuten Pankreatitis/Pankreasnekrose und der chronischen Pankreatitis bei Pferden besprochen.

Es sind vorwiegend adulte Pferde von der Entzündung des Pankreas betroffen, aber es werden auch bei Fohlen post mortem akute und chronische Pankreatitiden diagnostiziert (Taintor et al., 2006, Ollivett et al., 2012, Yamout et al., 2012). Soweit bekannt, gibt es bisher mehr Berichte von Pferden mit akuten Pankreatitiden als mit chronischen. Generell wird aber selten von Pankreatitiden bei Pferden berichtet, was entweder daran liegt, dass die Krankheit wirklich selten vorkommt oder dass sie oft nicht erkannt wird (Waite et al., 2006). Jedoch werden am Pankreas des Pferdes immer noch am häufigsten Neoplasien und akute oder chronische Pankreatitiden im Vergleich mit anderen Erkrankungen diagnostiziert (Schmidt et al., 2010).

Die Diagnose der Pankreatitiden bei Pferden in vivo ist sehr schwierig, da keine spezifischen Symptome hervorgerufen werden, keine definitiven diagnostischen Tests für Pankreatitis vorliegen (Yamout et al., 2012), und das Pankreas sich sonographisch nicht darstellen lässt. Auch bei einer diagnostischen Laparotomie kann eine Pankreatitis nur selten festgestellt werden, da das Pankreas nur schwer zugänglich ist (Schmidt et al., 2010). In einer Studie mit 43 Pferden wurden alle Fälle von Pankreatitiden erst nach dem Tod oder der Euthanasie diagnostiziert. Dabei waren aber auch einige Pankreatitiden nicht für die Euthanasie verantwortlich, sondern nur Zufallsbefunde. Bei unspezifischen Symptomen, wie einem unerklärbaren abdominalen Schmerz, einem verminderten Magendarmgeräusch (Talbot et al., 2011), einem aufgeblähtem Magen oder einer Magenruptur und Peritonitis, sollte auf jeden Fall eine Pankreatitis in Betracht gezogen werden (Yamout et al., 2012). Auch bei hepatobiliären Erkrankungen sollte an eine Entzündung des Pankreas gedacht werden, da die Leber in unmittelbarer Nähe des Pankreas liegt und die gewebezerstörenden Proteasen, die bei einer Pankreatitis freigesetzt werden, auch die Leber schädigen können. Bei Menschen und Kaniden wurde außerdem eine Verbindung zwischen einer Pannikulitis und einer Pankreatitis aufgezeigt (Waitt et al., 2006). Waitt et al. (2006) beschreiben auch einen Fall einer 22-jährigen Stute, bei der eine chronisch fibrosierende Pannikulitis im Zusammenhang mit einer akuten Peri-/Pankreatitis diagnostiziert wurde. Die Enzyme, die aus dem erkrankten Pankreas freigesetzt werden, dringen vermutlich in die Blutzirkulation ein und verursachen in der Subkutis eine enzymatische Nekrose. Es sollte auch bei Pferden mit einer Pannikulitis und mit gleichzeitigen chronischen Koliken oder wiederkehrenden Episoden von Peritonitis eine Pankreatitis als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (Waitt et al., 2006).

#### **2.5.1.7.1 Akute Pankreatitis / akute Pankreasnekrose**

Die akute Pankreatitis ist vor allem durch Nekrose und Entzündung gekennzeichnet, jedoch kann das Ausmaß von beiden pathologischen Veränderungen sehr unterschiedlich sein. Bei Hund und Katze mit akuten Pankreatitiden überwiegt meist die Nekrose im Vergleich mit den entzündlichen Veränderungen. Deshalb wird meist die Bezeichnung akute Pankreasnekrose verwendet (Cullen, 2009).

##### *Ätiologie der akuten Pankreatitis*

Eine Pankreatitis kann primär oder sekundär bei gastrointestinalen, hepatischen oder

immunschwächenden Erkrankungen auftreten (Yamout et al., 2012). Die Ursachen für eine akute Pankreatitis sind bei Pferden noch nicht genau geklärt, jedoch tritt die Erkrankung in Verbindung mit bakteriellen und viralen Infektionen, mit Parasitenwanderung, immunbedingten Schädigungen, Entzündung des Pankreas- oder Gallengangs, Vitamin-E- oder -A-Mangel, Vitamin-D-Vergiftung, Mangel an Selen und Methionin (Waitt et al., 2006, Schmidt et al., 2010), Ischämie nach Magendilatation und Obstruktion des Duodenums, gastroduodenalen Ulzera bei Fohlen (Schmidt et al., 2010), Tumoren (Talbot et al., 2011) und Hyperadrenokortizismus (Kawaguchi et al., 2004) auf. Auch Medikamente, die bei Menschen mit einer Pankreatitis in Verbindung gebracht werden, werden bei Pferden angewendet (Tetrazykline, Östrogen, Furosemide, bestimmte Kortikosteroide und Sulfonamide) (Waitt et al., 2006). Talbot et al. (2011) bringen außerdem bei Pferden noch die Entstehung einer Pankreatitis in Zusammenhang mit einer zu großen Aufnahme an Getreide. Beim Mensch wird außerdem eine Hypertriglyzeridämie für 1 bis 7 % aller Pankreatitiden verantwortlich gemacht (Schmidt et al., 2010) und auch bei Pferden wird sie als Ursache für eine akute Pankreatitis angesehen (Talbot et al., 2011).

### *Pathogenese der akuten Pankreatitis*

Wie genau eine Pankreatitis bei Pferden ausgelöst wird, ist noch unbekannt (Waitt et al., 2006). Man vermutet jedoch, dass die Pathogenese der akuten Pankreatitis bei Pferden ähnlich wie beim Menschen abläuft. Es kommt innerhalb des Pankreasparenchyms zu einer unsachgerechten Aktivierung von Trypsinogen zur aktiven Protease Trypsin. Normalerweise wird eine bestimmte Menge an Trypsinogen immer im Pankreas autoaktiviert und wird wieder durch andere Peptide inaktiviert. Wenn jedoch die Menge an autoaktivierten Trypsin zu groß wird, ist dieser Schutzmechanismus verringert, und das freie Trypsin wird in das Pankreasparenchym freigesetzt, was zur Zerstörung der Azinuszellen und zur Obstruktion der Pankreasgänge führt (Talbot et al., 2011). Man weiß, dass bei Menschen und Hunden eine vorzeitige Aktivierung des Trypsinogens dadurch zustande kommt, dass es den Zymogengranula (mit den Pankreasenzymen) und den lysosomalen Proteasen innerhalb der Azinuszellen aufgrund einer apikalen Blockade möglich wird, sich miteinander zu vereinigen. Trypsinogen wird so aktiviert und kann wiederum weitere Enzyme aktivieren. Die Trypsin-Inhibitoren werden bei mehr als 10 % aktiviertem Trypsin überwältigt. Normalerweise ist diese Vereinigung von Zymogengranula und lysosomalen Proteasen nicht möglich, da die Zymogengranula und die Lysosomen



zwar im Golgi-Apparat gemeinsam gebildet werden, aber getrennt weiterverarbeitet und transportiert werden (Mansfield, 2012). Als Ursache für die vorzeitige Aktivierung des Trypsinogens und die dadurch entstehende Autodigestion wird außerdem über Noxen und Medikamente, die die Azinuszellen direkt schädigen, und auch über eine Obstruktion des Gallengangs oder der Pankreasgänge diskutiert. Die Obstruktion kann zum Beispiel durch eine Cholangiohepatitis oder eine Cholelithiasis verursacht werden, was indirekt zur Schädigung der Azinuszellen führt (Cullen, 2009, Yamout et al., 2012). Die Azinusstruktur wird außerdem auch bei einer Hyperlipidämie zerstört. Dabei werden die Azini einerseits durch eine Ischämie, die durch triglyzeridreiche Chylomikronen verursacht wird, und andererseits durch die von den Lipasen freigesetzten freien Fettsäuren geschädigt. Die Pankreasenzyme, inflammatorische Mediatoren und freie Radikale werden freigesetzt, und es entstehen Ödeme, Nekrosen und lokale Entzündungen im Pankreas (Hoffmann et al., 1995, Love et al., 2009). Die zytotoxischen freien Fettsäuren verursachen außerdem ein saures Milieu, wodurch die Trypsin-Inhibitoren ihre Effizienz verlieren und Trypsinogen somit ungehindert aktiviert werden kann (Talbot et al., 2011, Ollivett et al., 2012). Nach Waitt et al. (2006) beruht jeder Mechanismus der verschiedenen Ursachen letztendlich auf Autodigestion und der Freisetzung von aktivierten Enzymen.

### *Pathologie der akuten Pankreatitis*

Bei einer akuten Entzündung ist das Pankreas geschwollen, die Interstitien sind sulzig verbreitert (Speichelödem), das Parenchym kann herdförmig weißliche Nekrosen (akute Pankreasnekrose) und hämorrhagische Bereiche enthalten. Die Pankreasenzyme, die durch die Gewebeerstörung freigesetzt werden, können pankreatische, peripankreatische und auch in Brust- und Bauchhöhle multifokale Bereiche von Fettgewebsnekrosen verursachen. Außerdem können die Pankreasenzyme und die Produkte der Selbstverdauung zu nekrotischen Veränderungen des benachbarten Duodenums und zu einer lokalen oder generalisierten Peritonitis führen. Peritonitische Verklebungen können zwischen Pankreas und Netz bzw. Mesenterium auftreten, und meist sind ein Bauchhöhlenerguß und Blutungen im omentalen Fettgewebe aufzufinden (Taintor et al., 2006, Käufer-Weiss, 2007).

### *Klinik der akuten Pankreatitis*

Akute Pankreatitiden sind bei Equiden selten beschrieben, jedoch wird vermutet, dass sie meistens nicht erkannt werden. Die klinischen Anzeichen sind anderen

Magendarmerkrankungen, wie Dünndarmobstruktion oder Dünndarmentzündung, ähnlich, was die Diagnose am lebenden Tier schwierig macht (Taintor et al., 2006, Bakos et al., 2008). Wichtige klinische Befunde bei einer akuten Pankreatitis sind abdominale Schmerzen, hypovolämischer Schock, gastrischer Reflux und Koliksymptome (Bakos et al., 2008, Ollivett et al., 2012). Von Schmidt et al. (2010) werden Schweißausbrüche (hypovolämischer Schock), Anorexie, Schwäche, kalte Akren, Fieber, verlängerte Kapillarfüllungszeit, Tachykardie, Tachypnoe und Tympanie (fehlende Peristaltik und fehlender Kotabsatz - paralytischer Ileus) als Leitsymptome einer akuten Pankreatitis beschrieben. Die gewöhnlich auftretenden schweren Koliksymptome können durch eine akute Dünndarmobstruktion mit Reflux ausgelöst werden. Es ist jedoch nicht ganz klar, ob die Pankreatitis Folge oder Ursache des Dünndarmileus ist. Eine Peritonitis tritt öfters als Folge auf, seltener wird ein Diabetes mellitus verursacht (Johnson et al., 2009).

Ein erhöhter Wert der Amylase- und Lipaseaktivität im Serum und in der Bauchhöhlenflüssigkeit kann auf eine akute Pankreatitis hinweisen, ist jedoch nicht spezifisch. Die Amylase wird nicht ausschließlich vom Pankreas produziert und die Aktivität dieses Enzyms kann bei Pferden mit gastrointestinalen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei einer Schädigung oder Entzündung des Dünndarms oder auch bei einem primären Nierenversagen, erhöht sein (Taintor et al., 2006, Waitt et al., 2006, Yamout et al., 2012). Auch die Lipase ist noch, außer im Pankreas, in Leber, Magen, Darm und Nieren zu finden (Schmidt et al., 2010). Nach Kawaguchi et al. (2004) können bei Pferden jedoch die Amylase- und Lipaseaktivität, die größer als 700 bzw. 980 U/l ist, als diagnostische Parameter für eine akute Pankreatitis gewertet werden, da die Erhöhung dieser Aktivitätswerte bei anderen Erkrankungen deutlich niedriger ist als bei einer Entzündung des Pankreas. Die Aktivität der Amylase erreicht bei einer Pankreatitis nach 12 - 48 Stunden ihr Maximum und ist nach 8 - 14 Tagen auf ihren Ausgangswert gesunken. Die Lipase dagegen steigt langsamer an und bleibt länger erhöht (Schmidt et al., 2010). Nach Schmidt et al. (2010) sollten bei Pferden mit Fieber, kontinuierlichen Koliksymptomen, Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie und hohen GGT-, AST-, GLDH- und LDH-Aktivitäten immer die Lipase- und Amylaseaktivität im Serum und in der Bauchhöhlenflüssigkeit gemessen werden und eine Pankreatitis in Betracht gezogen werden. Bei Leber- oder Pankreaserkrankungen kommt es bei Pferden zur Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT), wobei bei einer Lebererkrankung auch andere Leberenzyme wie AST oder SDH erhöht sein

sollten. GGT ist außerdem noch in Niere und Milchdrüse zu finden, jedoch werden sie dort nur schlecht absorbiert (Waite et al., 2006). Hohe GGT-Werte sowie Fieber, Koliksymptomen, Peritonitis und Reflux von Duodeninhalt in den Magen können bei Pferden für eine Pankreatitis sprechen (Schmidt et al., 2010). Johnson et al. (2009) führen aber auch eine erhöhte Trypsinaktivität im Plasma als eine Bestätigung einer Pankreatitis auf.

#### **2.5.1.7.2 Chronische Pankreatitis**

Eine chronische Pankreatitis ist eine progressive entzündliche Erkrankung, bei der Pankreasparenchym irreversibel zerstört und durch Bindegewebe ersetzt wird. Es kann zur exokrinen Atrophie und zur endokrinen Insuffizienz kommen, was zu Malnutrition und Diabetes führen kann (Braganza et al., 2011, Sasikala et al., 2012).

##### *Ätiologie der chronischen Pankreatitis*

Die ätiologischen Risikofaktoren für eine chronische Pankreatitis sind beim Menschen multipel. Nach der M-ANNHEIM-Klassifikation werden Alkohol- und Nikotinkonsum, Ernährungsfaktoren (Umweltfaktoren), angeborene Mutationen, Gangobstruktion, immunologische Faktoren und verschiedene und seltene metabolische Faktoren, wie Hyperkalzämie, Hyperlipidämie und Hyperparathyreoidismus, dazu gezählt (Brock et al., 2013).

Die häufigste Ursache für eine chronische Pankreatitis bei Pferden sind Larven des Parasiten *Strongylus equinus*, seltener des *Strongylus edentatus* und des *Parascaris equorum* (Collobert et al., 1990, Yamout et al., 2012). Weitere berichtete Ursachen bei Pferden sind aus dem Darm in die Pankreasgänge aufgestiegene bakterielle Infektionen (Charles, 2007, Cullen, 2009) und Hyperlipämie (Taintor et al., 2006). Außerdem wurden chronische Pankreatitiden im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen, wie Duodenalstenosen, gastroduodenale Ulzeration, Duodenitis, proximale Jejunitis, multisystemische eosinophile Enterokolitis und hepatobiliäre Erkrankungen, wie Cholangitis oder Hepatitis, gesehen (Taintor et al., 2006). Nach Cullen (2009) können alle Ursachen, die bei der akuten Pankreatitis diskutiert werden, generell auch Ursachen einer chronischen Pankreatitis sein.

##### *Pathogenese der chronischen Pankreatitis*

Eine oxidative Stress-, toxisch-metabolische, Stein/Gangobstruktions- und Nekrose-Fibrose-Theorie wurden als Möglichkeiten der Pathogenese der chronischen Pan-

keatitis beim Mensch diskutiert. Nach neueren Erkenntnissen wird jedoch vermutet, dass die chronische Pankreatitis einen primär autoimmunen oder entzündlichen Zustand darstellt, der im Pankreasgang beginnt (Stevens et al., 2004). Auch nach Charles (2007) beginnt die chronische Pankreatitis mit einer Entzündung, die in den Gängen beginnt. Außerdem werden die Sternzellen (englisch: stellate cell) für die Entstehung der Fibrose verantwortlich gemacht, wobei sie von Zytokinen unterstützt werden (Apte et al., 1999, Stevens et al., 2004, Aghdassi et al., 2011). Nach Stevens et al. (2004) haben alle älteren Theorien etwas Überzeugendes, aber auch ihre Mängel, und es wird vermutet, dass jede dieser oben genannten Theorien zusammen mit den neuen Erkenntnissen zur Pathogenese der chronischen Pankreatitis beitragen. Pohlenz (1991) und auch Stevens et al. (2004) haben allerdings auch die Ansicht vertreten, dass sich eine chronische Pankreatitis aus einer nicht abgeheilten akuten Pankreatitis entwickeln kann. Außerdem kann die chronische Pankreatitis vermutlich auch aus allen bei der akuten Pankreatitis diskutierten Mechanismen entstehen (Cullen, 2009). Eine chronische Pankreatitis wird bei Pferden außerdem häufig durch eine Parasitenwanderung ausgelöst, wobei das Gewebe zerstört wird und umfangreiche Fibrosen und eosinophile Entzündungen innerhalb des Pankreas entstehen (Collobert et al., 1990, Yamout et al., 2012).

#### *Pathologie der chronischen Pankreatitis*

Alle diskutierten verschiedenartigen Ursachen und Pathogenesen führen schließlich zu immer sehr ähnlichen histologischen Befunden. Es kommt zur fortschreitenden Zerstörung des Gewebes, zum Ersatz durch Bindegewebe und zur Entzündung oder Gangobstruktion, wodurch letztendlich eine irreversible Funktionsstörung des Pankreas entsteht (Brock et al., 2013). Obwohl das Pankreas der meisten Tiere bei einer chronischen Entzündung kleiner wird (Cullen, 2009), hat das Pankreas bei Pferden die Tendenz, sich zu vergrößern (Charles, 2007). Dies wird auch bei Yamout et al. (2012) bestätigt. Das ganze Organ kann durch eine feste Masse von Narbengewebe ersetzt sein, und Reste von Pankreasgewebe sind nur noch an der Oberfläche zu erkennen (Charles, 2007). Das Pankreas hat somit eine andere Form, und benachbartes Gewebe kann mit dem Pankreas fibrinös verkleben (Cullen, 2009). Histologisch ist das Gewebe durch lymphoplasmazelluläre Infiltrationen, inter- und intra-lobuläre Fibrose (histologische Kennzeichen der Chronizität (Xenoulis et al., 2008)), und/oder durch azinäre Atrophie gekennzeichnet (Yamout et al., 2012). Außerdem

kann es nach Hermanns (1999) im Pankreasparenchym zur Ausbildung von tubulären Komplexen kommen (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

#### *Klinik der chronischen Pankreatitis*

Symptome einer chronischen Pankreatitis sind bei Menschen abdominale Schmerzen, Fettstuhl und Gewichtsverlust (Stevens et al., 2004). Bei Hunden zeigt sich die Erkrankung mit abdominalen Schmerzen, Anorexie, Schwäche, Erbrechen und Durchfall. Vor allem die Kombination aus Erbrechen und cranialen abdominalen Schmerz ist bei Hunden ein Hinweis auf eine chronische Pankreatitis (Xenoulis et al., 2008). Bei Pferden wird eine chronische Pankreatitis meistens zufällig im Rahmen einer postmortalen Untersuchung festgestellt, da selten Symptome auftreten (Taintor et al., 2006). Unspezifische Symptome sind Lethargie, starker Gewichtsverlust, milde wiederkehrende Koliksymptome und Inappetenz. Ikterus und Fieber sind nicht selten (Johnson et al., 2009, Yamout et al., 2012). Klinische Anzeichen eines Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, wie Polyphagie, Polydipsie, Polyurie, und typische Laborbefunde, wie Hyperglykämie, Glukosurie, Ketonurie, und erhöhte Cholesterol- und Triglyceridwerte können auch bei einer chronischen Pankreatitis auftreten (Collobert et al., 1990).

#### **2.5.1.8 Parasiten**

Parasiten, die das Pankreasgewebe besiedeln, verursachen entweder direkt durch eine Verlegung der Gänge oder indirekt durch einen Entzündungsreiz eine Obstruktion der Pankreasgänge. In einem späteren Stadium der Erkrankung kann eine periduktiläre Fibrose mit oder ohne narbige Einschnürung der Gänge entstehen. Die Parasiten können bei den Haustieren entweder intra vitam oder postmortal in das Pankreas gelangen (Cullen, 2009).

Die Nematoden *Strongylus equinus*, *Strongylus edentatus* und *Parascaris equorum* spielen beim Pferd im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen eine bedeutende Rolle (Kast, 1967). Nach Collobert et al. (1990) wird eine chronische Pankreatitis beim Pferd am häufigsten durch wandernde Larven von *Strongylus equinus* verursacht. Die Parasiten durchdringen den Darm, durchziehen die Peritonealhöhle und wandern dann durch die Leber. Ungefähr sieben Wochen nach Infestation kommt es zur Invasion der Larven in das Pankreas, wobei das Maximum in der 17. Woche erreicht wird (McCraw und Slocombe, 1985). Etwa nach fünf Monaten verlassen die

Larven das Pankreas wieder und wandern zurück zum Darm. Ihre Wanderung durch das Pankreas hinterlässt im Interstitium vernarbte Bohrgänge und zerstörtes Parenchym, das durch Fibrose, eosinophile Knoten oder Infiltrate ersetzt wird. Auf der Oberfläche des Pankreas kann man häufig verkalkte, abgekapselte Knötchen erkennen, die abgestorbene Parasiten enthalten (Kast, 1967, Collobert et al., 1990). Die exokrine und endokrine Funktion kann durch die Invasion der Parasiten gestört sein, und eine normale Verdauung der Fette und Proteine ist dann nicht mehr möglich. Des Weiteren kann sich ein Diabetes mellitus entwickeln (Collobert et al., 1990). Die Larven des *Strongylus equinus* können beim Pferd Obstruktionen der Gänge, Entzündungen, Fibrose und eosinophile Granulome verursachen (Petty et al., 1992, Bakos et al., 2008). Der *Strongylus edentatus* kann auch für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis verantwortlich sein, jedoch ist die Zerstörung des Pankreas dabei nicht so schwerwiegend wie bei *Strongylus equinus*. Es wurde auch ein Fall eines Pferdes beschrieben, bei dem eine chronische Pankreatitis durch *Parascaris equorum* verursacht wurde (Collobert et al., 1990).

Hamir (1987) brachte das Auftreten einer eosinophilen Gastroenteritis begleitet von einer akuten Pankreatitis mit einer Wanderung der *Strongylus* sp. in Verbindung. Nach Kast (1967) fliehen die Würmer vor einem sinkenden pH-Wert im Darm, der zum Beispiel durch eine Gastroenteritis entsteht, und können entweder intra vitam oder post mortem in das alkalische Milieu des Pankreassaftes wandern. Folgen der intra vitam Wanderung wären Speichelstauungen und manchmal auch akute hämorrhagische Pankreasnekrosen (Kast, 1967). Jeder histologische Befund mit entzündlichen eosinophilen Infiltraten wird gewöhnlich mit allergischen Reaktionen und Parasiten in Verbindung gebracht (Breider et al., 1985).

Pankreaserkrankungen, die durch Parasiten zustande kommen, werden auch bei anderen Tierarten diagnostiziert. Das Pankreas der Katze kann im Verlauf einer *Toxoplasma gondii*-Infektion betroffen sein (Hermanns, 1999), und *Eurytrema fastosum* kann bei den Katzen eine chronische Pankreatitis mit Fibrose auslösen. Bei Rind, Schwein und kleinen Wiederkäuern können selten *Eurytrema pancreaticum* und *E. coelomaticum* gefunden werden (Pohlenz, 1991), und Askariden treten bei Hunden (*Toxocara canis*) und Schweinen (*Ascaris suum*) auf (Kast, 1967, Hermanns, 1999).

### **2.5.1.9 Tumore und tumorähnliche Läsionen**

Im exokrinen Teil des Pankreas müssen Tumore von tumorähnlichen Läsionen abgegrenzt werden. Tumore des Pankreas treten vor allem bei Hund und Katze auf, vereinzelt aber auch bei Rind und Pferd (Kircher und Nielsen, 1976, Hermanns, 1999). Nach der histologischen Klassifizierung und Bezeichnung der WHO werden die Tumore des exokrinen Pankreas in epitheliale, nicht epitheliale, sekundäre, nicht klassifizierte Tumore und tumorähnliche Läsionen unterteilt. Epitheliale Tumore können als Adenome, Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome im Pankreas auftreten. Tumorähnliche Läsionen werden nochmal untergliedert in knotige Hyperplasien, Pankreasganghyperplasien, chronische Pankreatitis, ektopisches Pankreasgewebe, pankreatische Steatitis, Pankreaszysten und Nesidioblastose (Kircher und Nielsen, 1976, Head et al., 2003).

#### **2.5.1.9.1 Epitheliale Tumore**

In den nachfolgenden Absätzen werden Adenome, Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome, die alle in die Gruppe der epithelialen Tumore gehören, beschrieben.

##### *Adenome*

Adenome werden in die Gruppe der epithelialen Tumore eingeteilt. Adenome des exokrinen Pankreas wurden bei Pferden, soweit bekannt, in der Literatur nicht beschrieben. Diese Tumore sind generell selten und kommen am häufigsten bei Katzen vor (Cullen, 2009). Nach Kelley et al. (1996) wurden Adenome bei Rindern in der Literatur beschrieben, jedoch sind sie oft schwer von knotigen Hyperplasien des exokrinen Pankreas zu unterscheiden. Die Größe des Adenoms überschreitet meist die Größe eines Pankreasläppchens. Das Adenom tritt einzeln auf und ist durch eine Kapsel gut abgegrenzt. So können diese Tumore von den sehr ähnlichen, aber multiplen knotigen Hyperplasien, die vor allem bei älteren Hunden, Katzen und Rindern vermehrt vorkommen (Charles, 2007), unterschieden werden (Kast, 1967, Johannsen, 1986, Hermanns, 1999, Cullen, 2009). Das umgebende Gewebe wird durch das expansive Wachstum des Adenoms komprimiert. Das histologische Muster dieser Tumore ist überwiegend tubulär (duktulär) oder azinär. Bei dem tubulären Wachstum bildet sich meistens eine Zyste aus, in die papilläre Epithelsprossen hineinragen können (Kircher und Nielsen, 1976, Charles, 2007). Adenome,

die von Azinuszellen ausgehen, sind relativ selten. Die Tumorzellen ähneln dabei sehr den normalen Azinuszellen und ordnen sich in azinären Gruppen und Strukturen an (Kircher und Nielsen, 1976, Head et al., 2003). Die Mitoserate ist bei Adenomen gering (Charles, 2007).

### *Adenokarzinome*

Adenokarzinome des exokrinen Pankreas gehören der Gruppe der epithelialen Tumore an. Adenokarzinome sind bösartige Tumore und kommen bei Hunden, Katzen, Rindern und seltener bei Schafen und Schweinen vor (Charles, 2007). Bei Pferden traten sie bisher selten auf. Bis jetzt wurden die in der Literatur auftretenden Fälle von Adenokarzinomen immer erst nach dem Tod diagnostiziert. Eine Diagnose des Tumors ist intra vitam sehr schwer, da die klinischen und klinisch-pathologischen Befunde, die mit dem exokrinen Pankreas in Verbindung stehen, widersprüchlich und unspezifisch sind (Rendle et al., 2006, Barsnick et al., 2008). Durchfall, Gewichtsverlust, Aszites, erhöhte Leberwerte und Hämaturie wurden bei Pferden beobachtet, bei denen post mortem ein metastasierendes Pankreasadenokarzinom diagnostiziert wurde (Carrick et al., 1992, Barsnick et al., 2008). Nach Barsnick et al. (2008) sollte bei einem Pferd, das mit Aszites und einer Lebererkrankung vorgestellt wird, immer auch an ein Adenokarzinom des Pankreas gedacht werden. Es gibt viele exokrine Pankreastumore, deren klinische Anzeichen sich auf abdominale Krankheiten beziehen. Rendle et al. (2006) beschrieben jedoch einen Fall einer 16-jährigen Vollblutstute mit einem Pankreaskarzinom, deren klinische und pathologische Anzeichen sich auf den Respirationstrakt bezogen haben, da der Tumor in das Mediastinum und in die Pleura metastasierte.

Makroskopisch stellen sich die Tumore als derbe, lobulierte, graue bis gelbliche Knoten verschiedener Größe dar. Sie können einzeln oder multipel auftreten und sind disseminiert im Gewebe verstreut (Pohlenz, 1991, Cullen, 2009). Außerdem können Verwachsungen zwischen dem Pankreas und den umliegenden Geweben, Aszites und auch Fettgewebsnekrosen entstehen (Hermanns, 1999).

Histologisch erkennt man, dass eine fibröse Kapsel um den Tumor zwar vorhanden ist, aber sich nie komplett ausbildet (Kircher und Nielsen, 1976). In gut differenzierten Karzinomen ist das Interstitium zart, in wenig differenzierten dagegen kann es sehr stark ausgeprägt sein (Fibrose) und bedingt somit ein skirrhöses Wachstum (Kircher und Nielsen, 1976, Hermanns, 1999, Charles, 2007, Cullen, 2009). Die neoplas-



tischen Zellen besitzen oft in ihrem Zytoplasma keine Zymogengranula, und Mitosen kommen häufig vor (Cullen, 2009). Die Zellen dringen in das Interstitium, in das angrenzende Parenchym und auch in die Lymphgefäße ein (Kircher und Nielsen, 1976). Adenokarzinome wachsen infiltrativ und metastasieren. Metastasen kann man im peripankreatischen Fettgewebe, Omentum, Duodenum, in Leber, Lunge, regionalen Lymphknoten, Milz, Niere, Diaphragma und selten in der Haut finden (Kircher und Nielsen, 1976, Charles, 2007, Cullen, 2009).

Es gibt drei unterschiedliche morphologische Typen von Adenokarzinomen. Die große tubuläre (duktuläre) und die mittelgroße tubuläre (duktuläre) Form bilden glanduläre Strukturen aus, die den Pankreasgängen ähneln (Kircher und Nielsen, 1976). Diese glandulären Strukturen werden von schleimbildenden kubischen bis hochprismatischen Zellen gebildet, die sich vom Gangepithel ableiten (Charles, 2007). Das azinäre Zellmuster, der dritte Typ, wurde bis jetzt selten in Adenokarzinomen gesehen (Kircher und Nielsen, 1976). Die Tumorzellen dieser Form stammen von Azinuszellen ab und besitzen helle eosinophile Zymogengranula (Charles, 2007). De Brot et al. (2014) beschreiben zwei Pferdefälle mit einem azinären Pankreaskarzinom. Beide Pferde besaßen multiple, kleine, weiße Knoten im Pankreasgewebe, auf der Serosa der Bauchwand sowie in der Leber und Lunge. Histologisch ordnen sich die Tumorzellen wie Azini an (De Brot et al., 2014). Auch bei einer Katze wurde diese azinäre Form des Adenokarzinoms entdeckt (Banner et al., 1979).

### *Undifferenzierte Karzinome*

Undifferenzierte Karzinome sind bösartige, epitheliale Tumore ohne Anzeichen auf squamöse oder glanduläre Differenzierung. Der Großteil des Tumors besteht aus unregelmäßigen Massen an pleomorphen Zellen, die entweder polyedrisch oder spindelförmig sind und Anisozytose zeigen. Die Mitoserate ist hoch. Außerdem kommen gewöhnlich Bereiche mit Nekrosen und Blutungen vor, sodass der Tumor bei der mikroskopischen Untersuchung mit einer herdförmigen akuten Pankreatitis verwechselt werden kann (Head et al., 2003). Undifferenzierte Karzinome wurden bisher nur bei Hunden und Katzen gesehen (Kircher und Nielsen, 1976, Charles, 2007).

### **2.5.1.9.2 Nicht epitheliale Tumore**

Nicht epitheliale Tumore treten sehr selten bei Haustieren auf und haben auch bei Menschen nur eine Häufigkeit von ungefähr 0,6 % (Luttges et al., 1997, Charles, 2007). Sie besitzen dieselben morphologischen Eigenschaften wie andere Weichgewebetumore (Kircher und Nielsen, 1976). Dazu gehören die Fibrosarkome, Liposarkome, Hämangiosarkome, Neurofibrome und Neurofibrosarkome (Charles, 2007). Das Pankreas kann an einer multizentrischen Systemerkrankung beteiligt sein, wie es zum Beispiel bei einem Hämangiosarkom, malignem Melanom, und bei Tumoren des hämatopoietischen Systems bei Hunden, Katzen und Pferden und bei der Neurofibromatose bei Rindern der Fall sein kann (Head et al., 2003).

### **2.5.1.9.3 Sekundäre Tumore**

Sekundäre Tumore sind Metastasen eines Primärtumors, die auf den Blutweg in das Pankreas (oder auch in andere Organe) gelangt sind. Sie werden bei Haustieren selten gesehen. Meist sind es maligne Lymphome, Karzinome des Magens, Dünndarms oder Tumore der Gallengänge, die in das Pankreas metastasieren (Kircher und Nielsen, 1976, Hermanns, 1999, Head et al., 2003 Charles, 2007). Bei einer 8-jährigen Holstein-Frisian-Kuh wurde ein broncho-alveoläres Karzinom festgestellt, das unter anderem in das Pankreas streute (Okada et al., 1998). Giuffre et al. (1995) beschreiben einen Fall bei einem 15-jährigen Maultier, dessen hypopigmentiertes Melanom in das Pankreas metastasierte.

### **2.5.1.9.4 Nicht klassifizierte Tumore**

Nicht klassifizierte Tumore sind Tumore, die in keine der Gruppen eingeordnet werden können (Head et al., 2003).

### **2.5.1.9.5 Tumorähnliche Läsionen**

In den nachfolgenden Absätzen werden die tumorähnlichen Läsionen beschrieben. Dazu gehören die knotigen Hyperplasien, Hyperplasien der Pankreasgänge, chronische Pankreatitis, ektopisches Pankreasgewebe, pankreatische Steatitis, Pankreaszysten und Nesidioblastose.

#### *Knotige Hyperplasien*

Zu den tumorähnlichen Läsionen gehören die knotigen Hyperplasien des exokrinen

Pankreas. Rowlatt (1967) berichtet von einer älteren Stute mit knotigen Hyperplasien im exokrinen Pankreas. Vor allem werden sie aber bei älteren Hunden, Katzen und Rindern gesehen, haben jedoch keine klinische Bedeutung. Sie müssen von Tumoren des exo- und endokrinen Pankreas abgegrenzt werden (Charles, 2007, Cullen, 2009). Die Hyperplasien sind feinknotig, erhaben, glatt und treten multipel auf. Sie können fester und heller als das umliegende Gewebe sein und unterschiedliche Größe besitzen, aber überschreiten dabei nicht die Größe eines Pankreasläppchens. Anders als die Adenome werden sie von keiner Kapsel umgeben und komprimieren nicht das umliegende Parenchym (Kircher und Nielsen, 1976, Hermanns, 1999, Charles, 2007, Cullen, 2009). Die Zellen der Hyperplasien ordnen sich azinär oder in unregelmäßigen Reihen an. Die Zellen sind entweder vergrößert mit einem azidophilen Zytoplasma oder klein und kubisch mit einem blassen Zytoplasma (Kircher und Nielsen, 1976, Charles, 2007). Zymogengranulation und basophiles Zytoplasma sind zum größten Teil verschwunden, jedoch kann das Zytoplasma vakuolisiert sein (Hermanns, 1999).

#### *Hyperplasien der Pankreasgänge*

Hyperplasien der Pankreasgänge werden auch zu den tumorähnlichen Läsionen gezählt, kommen aber selten vor. Im Ganglumen sind bei diesen Hyperplasien papilläre Projektionen des Gangepithels zu erkennen (Kircher und Nielsen, 1976). Nach Charles (2007) kommt eine Hyperplasie des Gangepithels öfter in der Umgebung einer chronischen Pankreatitis, einer Atrophie des exokrinen Parenchyms und einer interstitiellen Fibrose oder auch innerhalb einer herdförmigen knotigen Hyperplasie vor. Bei einem von einer chronischen Pankreatitis betroffenen 2-jährigen Fohlen traten hyperplastische Pankreasgänge auf (Collobert et al., 1990). Auch bei einem 19 Jahre alten Quarter Horse wurden im Zusammenhang mit einer chronischen eosinophilen Pankreatitis Hyperplasien der Pankreasgänge beobachtet (Breider et al., 1985).

#### *Chronische Pankreatitis*

Eine chronische Pankreatitis kann von einem gut differenzierten Adenokarzinom unterschieden werden, da die lobuläre Struktur erhalten ist und kein invasives Wachstum oder keine Dysplasien auftreten. Die chronische entzündliche Reaktion und Vernarbung im Pankreas kann jedoch auch Ergebnis eines Tumors sein, der eine Gangobstruktion ausgelöst hat. Man sollte deshalb den Übergang zu einem

normalen Pankreasgewebe, falls vorhanden, genau untersuchen (Head et al., 2003).

### *Ektopisches Pankreasgewebe*

Nach Kircher und Nielsen (1976) wird außerdem das ektopische Pankreasgewebe zu den tumorähnlichen Läsionen gezählt. In dieser Arbeit wurde diese Entwicklungsstörung schon im Abschnitt 2.5.1.2.2 beschrieben.

### *Pankreatische Steatitis*

Als pankreatische Steatitis wird eine Zunahme des interstitiellen Fettgewebes, das oft Nekrose, Steatitis und Kalzifikation zeigt, bezeichnet. Bei Rindern tritt eine pankreatische Steatitis manchmal in Verbindung mit einer peritonealen Fibrolipomatose auf (Head et al., 2003).

### *Pankreaszysten*

Diese flüssigkeitsgefüllten Hohlräume können aufgrund ihrer nicht neoplastischen Zellen, die den Raum auskleiden, von zystischen Tumoren unterschieden werden. Im Pankreas können angeborene Zysten, erworbene Retentionszysten und Pseudozysten auftreten (Head et al., 2003). Die Retentionszysten wurden des Öfteren bei Lämmern entdeckt (Kircher und Nielsen, 1976). Es konnten in der Literatur keine Berichte von Pankreaszysten bei Pferden gefunden werden.

### *Nesidioblastose*

Nesidioblastose bezeichnet eine diffuse Hyperplasie der Inselzellen und muss von einem Nesidioblastom (Inselzelltumor) unterschieden werden (Head et al., 2003).

## **2.5.2 Pathologische Veränderungen des endokrinen Gewebes**

Zu den pathologischen Veränderungen des endokrinen Gewebes des Pankreas gehören Entwicklungsstörungen, diabetische Veränderungen, Inselhyperplasie und Nesidioblastose sowie pankreatische neuroendokrine Neoplasien.

### **2.5.2.1 Entwicklungsstörungen der Inseln**

Zu den Entwicklungsstörungen des endokrinen Gewebes gehören die Inselaplasie, die Inselhypoplasie und die B-Zellaplasie. Aber auch bei Entwicklungsstörungen des exokrinen Pankreas, wie zum Beispiel der Pankreashypoplasie, kann das endokrine Gewebe betroffen sein (Schulz, 1991, Schmidt und Dahme, 2007). Nach Schmidt und Dahme (2007) kommen Entwicklungsstörungen des endokrinen Pankreas selten

vor, gelegentlich bei Mensch und Hund. Aplasien und Hypoplasien der Inseln werden bei jungen Hunden als Ursache für einen Insulin-abhängigen Diabetes mellitus angesehen (Anderson et al., 1986, Schulz, 1991, Charles, 2007). Bei Pferden konnten keine derartigen Entwicklungsstörungen des endokrinen Pankreas in der Literatur gefunden werden.

### **2.5.2.2 Diabetische Veränderungen der Inseln**

Zu den diabetischen Veränderungen am Inselapparat gehört der Diabetes mellitus, die Inselamyloidose, die Vakuolisierung der Inselzellen sowie die Atrophie und Fibrose der Inseln.

#### **2.5.2.2.1 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die auftritt wenn das Pankreas nicht genügend Insulin produziert oder wenn der Körper das produzierte Insulin nicht effektiv nutzen kann. Die Folge eines unkontrollierten Diabetes ist eine Hyperglykämie, was auf längere Sicht viele Systeme des Körpers, besonders die Nerven und die Blutgefäße, schädigt. Weltweit haben 347 Millionen Menschen Diabetes, im Jahr 2004 starben geschätzt 4,3 Millionen Menschen an den Konsequenzen des hohen Blutglukosespiegels und auch im Jahr 2010 wurde eine ähnliche Zahl an Toten geschätzt (WHO, 2013).

Nach der WHO Klassifikation wird der Diabetes mellitus beim Menschen in einen Typ 1 und Typ 2, einen Gestationsdiabetes und in eine weitere Kategorie mit spezifischen Diabetestypen eingeteilt (WHO, 2014).

Der Typ 1 Diabetes, früher auch bekannt als Insulin-abhängiger oder juveniler Diabetes mellitus, ist durch eine Hyperglykämie aufgrund einer mangelnden Insulinproduktion gekennzeichnet und erfordert eine tägliche Insulingabe (WHO, 2013). Dieser absolute Insulinmangel wird meistens durch eine autoimmune Zerstörung der B-Zellen verursacht. Es wird beim Menschen vermutet, dass einige Viren, wie zum Beispiel das Mumpsvirus, Epstein-Barr-Virus oder Zytomegalievirus, eine Rolle bei der Pathogenese des Typ 1 Diabetes spielen (WHO, 2014, Charles, 2007). Symptome des Typ 1 Diabetes sind unter anderem Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Sehkraftveränderungen (WHO, 2014).

Der Typ 2 Diabetes, früher auch bekannt als Insulin-unabhängiger Diabetes mellitus,

ist durch die Hyperglykämie aufgrund einer mangelnden Insulinsekretion und einer Insulinresistenz gekennzeichnet (WHO, 2014). Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto mehr nimmt die Leistung der B-Zellen Insulin zu produzieren und die Anzahl der B-Zellen ab (Charles, 2007). Der Typ 2 tritt im Zusammenhang mit Übergewichtigkeit, ungesunder Ernährung (zu viel Fett und Kohlenhydrate) und Bewegungsmangel auf (WHO, 2014). Die Symptome sind denen des Typ 1 Diabetes ähnlich, jedoch treten sie meist erst nach Jahren auf. Ungefähr 90 % der Menschen mit Diabetes sind von diesem Typ betroffen (WHO, 2013).

Der Gestationsdiabetes entsteht während der Schwangerschaft und ist durch eine Hyperglykämie unterschiedlichen Schweregrads gekennzeichnet. Die Ursache für diesen Diabetes ist noch nicht ganz bekannt, man vermutet aber, dass Schwangerschaftshormone die Insulinwirkung stören. Folgen eines Gestationsdiabetes sind angeborene Missbildungen des Fötus, ein erhöhtes Geburtsgewicht oder ein erhöhtes Risiko der perinatalen Sterblichkeit (WHO, 2014). Es können dieselben Symptome wie bei dem Typ 1 Diabetes auftreten (WHO 2013).

Es gibt noch eine weitere Kategorie mit spezifischen Diabetestypen. Ursachen für diese seltenen Diabetestypen sind genetische Syndrome, erworbene Prozesse wie Pankreatitis, Erkrankungen wie die zystische Fibrose, Drogeneinwirkung, Virusinfektionen und unbekannte Ursachen (WHO, 2014).

Desweiteren ist noch die "impaired glucose tolerance" (IGT, englischer Fachbegriff für gestörte Glukosetoleranz) und die „impaired fasting glycaemia“ (IFG, englischer Fachbegriff für gestörte Nüchtern glukose) zu erwähnen. Bei diesen beiden Zuständen liegt der Blutglukosespiegel zwischen einem normalen und einem Wert der Hyperglykämie. Symptome treten für gewöhnlich nicht auf. Menschen mit IGT oder IFG haben ein hohes Risiko einen Typ 2 Diabetes zu bekommen. Dies kann aber durch Gewichtsreduzierung oder Veränderung des Lebenswandels verhindert oder zumindest verzögert werden (WHO, 2013, WHO, 2014).

Der Diabetes mellitus tritt bei Hunden und Katzen häufig, seltener aber bei Rindern, kleinen Wiederkäuern, Schweinen und bei Pferden auf (Charles, 2007, Johnson et al., 2012). Es gibt Unterzucker, die den Diabetes mellitus beim Rind in die Nähe des Typ 1 Diabetes mellitus des Menschen rücken. Das Bovine Virusdiarrhoe-Virus und das Maul- und Klauenseuche-Virus sollen eine autoimmune lymphozytäre Insulitis auslösen können, was zu einem Insulin-abhängigen Diabetes bei Rindern führt. Die

meisten Fälle von diabetischen Katzen haben eine große klinische und pathologische Ähnlichkeit mit dem Typ 2 Diabetes des Menschen, dagegen soll der Diabetes bei Hunden dem Typ 1 des Menschen ähneln (Charles, 2007).

Die meisten Fälle von diabetischen Pferden sind mit dem Typ 2 Diabetes des Menschen vergleichbar, wobei die Insulinresistenz einem Hyperadrenokortizismus aufgrund einer Hypophysendysfunktion der Pars intermedia (PPID- pituitary pars intermedia dysfunction) zuzuschreiben ist. Pferde mit PPID sind vermutlich viel öfter von einem Typ 2 Diabetes betroffen als bisher angenommen (Johnson et al., 2012). Auch nach Gribble (1972) und Ruoff et al. (1986) wird meistens von Pferden berichtet, bei denen ein Diabetes mellitus sekundär zu einem Cushing Syndrom, ausgelöst durch einen Tumor in der Pars intermedia der Hypophyse, auftritt. Es wird vermutet, dass durch den Hypophysentumor ein Überschuss an Wachstumshormon entsteht, wodurch eine Hyperglykämie verursacht wird (King et al., 1962, Tasker et al., 1966). Auch nach Lichtensteiger et al. (1986) kann ein Überschuss an Wachstumshormon zu einem Diabetes mellitus führen. Das Wachstumshormon hat einen diabetogenen Effekt, wodurch der Glukosetransport zu den Zielzellen des Insulin im Muskel- und Fettgewebe eingeschränkt wird. Das Wachstumshormon ist demnach ein Insulinantagonist (Lichtensteiger et al., 1986). Bei einem Diabetes mellitus, der sekundär zu Cushing auftritt, ist das Pankreas makroskopisch und histologisch nicht verändert. Jedoch können manchmal die Inselzellen hyalinisiert und das Gangepithel vakuolisiert sein (Gribble, 1972). Collobert et al. (1990) beschreiben eine 2-jährige Stute, bei der ein Insulinmangel infolge einer chronischen Pankreatitis auftrat. Jedoch wird ein Diabetes mellitus, der in Verbindung mit einer chronischen Pankreatitis auftritt, weniger häufig bei Pferden diagnostiziert. Das Pankreas ist in dem Zusammenhang mit einer Pankreatitis klein und fibrotisch (Gribble, 1972). Als weitere Ursachen für einen Diabetes mellitus bei Pferden wurden bisher Ovarneoplasien, Trächtigkeit und eine immunmedierte Polyendokrinopathie beschrieben (Johnson et al., 2012).

Klinische Anzeichen, die bisher bei Pferden mit Diabetes mellitus auftraten, sind Polydipsie, Polyurie und Gewichtsverlust, manchmal auch Polyphagie, Depression und Belastungsintoleranz (Durham et al., 2009). Nach Durham et al. (2009) wird ein Diabetes bei Pferden meist zu selten erkannt und sollte deshalb immer bei älteren Pferden und Ponys mit Gewichtsverlust, Polydipsie und Polyurie als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Die Diagnose kann anhand klinischer Befunde, der Insulin- und Glukosekonzentration, eines Ausschlusses einer Hypophysendysfunktion und anhand exogener Insulin- und Glukosegabe (Insulintoleranztest und Glukosetoleranztest) gestellt werden (Beech, 1999). Pferde mit Diabetes mellitus werden mit exogener Insulingabe behandelt (Gribble, 1972).

Anders als bei Menschen kommt es bei Pferden mit Diabetes mellitus selten zu einer komplizierten Entwicklung, was womöglich daran liegt, dass es sich um Pflanzenfresser mit einer relativ kürzeren Lebenszeit handelt (Johnson et al., 2012).

#### **2.5.2.2.2 Inselamyloidose**

Die Inselamyloidose wird zu den diabetischen Veränderungen der Inseln gezählt. Hauptbestandteil des Inselamyloids ist das von den B-Zellen produzierte IAPP (islet amyloid polypeptide). Amyloidablagerungen in den Inseln treten nur bei Tierarten auf, die eine bestimmte amyloidogene Aminosäuresequenz zentral im IAPP besitzen, was bei Waschbären, Wild- und Hauskatzen, Primaten und auch bei Menschen der Fall ist (Charles, 2007). Außerdem kommt eine Inselamyloidose bei den verschiedenen Spezies meist im Zusammenhang mit Diabetes mellitus vor, jedoch nicht bei Pferden (Johnson et al., 2012).

#### **2.5.2.2.3 Vakuolisierung der Inselzellen**

Eine Vakuolisierung der Inselzellen, vorwiegend der B- und manchmal auch der A-Zellen, tritt für gewöhnlich im Verlauf eines Diabetes mellitus auf (Charles, 2007), was bei Pferden und Rindern sowie vor allem bei Hunden und Katzen mit Diabetes mellitus der Fall ist (Kast, 1967, Ruoff et al., 1986, Schmidt und Dahme, 2007). Bei dieser Art von Veränderung der Inselzellen wird die zarte Granulierung des Zytoplasmas der Zellen gröber und das Zytoplasma verschwindet schließlich so weit, dass sich der Kern in einer optisch leeren und angeschwollenen Zelle befindet. Im weiteren Verlauf lösen sich die Kerne auf, und das zugrunde gegangene Inselgewebe wird durch Bindegewebe ersetzt (Kast, 1967).

#### **2.5.2.2.4 Atrophie und Fibrose der Inseln**

Eine Atrophie und eine Fibrose der Inseln können sich im Verlauf eines Diabetes (Kast, 1967) oder auch einer akuten oder chronischen interstitiellen Pankreatitis



entwickeln (Charles, 2007, Schmidt und Dahme, 2007). Eine Atrophie der Inseln kann aber auch häufiger einen Diabetes mellitus verursachen (Nieberle und Cohrs, 1970). Bei länger bestehendem Diabetes mellitus kann das Inselgewebe nekrotisch werden, zugrunde gehen und durch Bindegewebe ersetzt werden (Fibrose). Bei Hunden kann es zu hochgradigen Sklerosierungen der Inseln kommen (Kast, 1967).

### **2.5.2.3 Inselhyperplasie und Nesidioblastose**

#### *Inselhyperplasie*

Eine Inselhyperplasie wurde bisher bei Menschen, älteren und adipösen Ratten, Mäusen, bei mit Kortikosteroiden behandelten Hamstern und bei älteren Pferden beobachtet (Charles, 2007). Hyperplasien der Inselzellen sowie Neubildungen von Inselzellen gehören zu den nicht-neoplastischen Proliferationen des endokrinen Pankreasgewebes (Furuoka et al., 1989). Nach Charles (2007) werden Hyperplasien der Inseln selten beobachtet und sind wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Die hyperplastischen Inseln erscheinen histologisch vergrößert, hyperzellulär und können das angrenzende exokrine Parenchym komprimieren. Die meisten der hyperplastischen Zellen produzieren Insulin. Die Inselzellhyperplasie wird in vielen Fällen von B-Zell-Degeneration oder Inselhyperämie begleitet. Der genaue Grund für die Hyperplasie der Inseln ist nicht bekannt (Charles, 2007). Charles (2007) beschreibt es als kompensatorisches Phänomen, da es nach Verletzungen mit Inselschwund, bei einer verminderten Hormonproduktion der Inselzellen oder bei Antagonismus der Hormone auftritt.

#### *Nesidioblastose*

Der Begriff Nesidioblastose bezeichnet eine miteinander verbundene Proliferation der Gang- und Inselzellen. Neu gebildete Inselzellen scheinen sich aus dem proliferierenden Epithel der kleinen intralobulären Gänge zu entwickeln und dann eigenständige Inseln zu bilden. Nesidioblastose kann gleichzeitig mit der Inselhyperplasie auftreten. Bei Menschen ist die Nesidioblastose typisch für die hyperinsulinämische Hypoglykämie (Furuoka et al., 1989, Charles, 2007). Es wird vermutet, dass die Neogenese von Inseln aus den Gängen durch Wachstumsfaktoren vermittelt wird, die im Pankreas gebildet werden und lokal wirken. Nach Charles (2007) wurde bei älteren Ratten und Pferden, bei Hunden und Menschen mit Inselneoplasien Nesidioblastose beobachtet. Von Furuoka et al. (1989) wurde eine Nesidioblastose bei älteren

Pferden beschrieben, bei denen eine Neogenese der endokrinen Zellen, eine Neubildung der Inseln und eine Inselhyperplasie im Zusammenhang mit den Pankreasgängen beobachtet wurden.

#### **2.5.2.4 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien**

Tumore des endokrinen Pankreas sind bei Haustieren seltene Neoplasien (Charles, 2007) und entstehen wahrscheinlich aus einem Verbund aus endokrinen Zellen, die aus Inselzellen und pluripotenten Vorläuferzellen aus dem pankreatischen Gangepithel bestehen (Babu et al., 2013). Die endokrinen Zellen des Pankreas werden zum diffusen/disseminierten neuroendokrinen System (DENS) gezählt (Klöppel, 2007). Die Neoplasien des Inselgewebes werden somit bei Menschen und Haustieren als pankreatische neuroendokrine Neoplasien (PAN-NENs) bezeichnet und in funktionelle und nicht funktionelle Neoplasien eingeteilt (siehe Abschnitt 2.5.2.4.1 und Abschnitt 2.5.2.4.2) (Kiupel et al., 2008, Klöppel, 2011).

In der Veterinärmedizin werden die Tumore der Inselzellen außerdem noch in gutartige Adenome oder bösartige Karzinome eingeteilt (Charles, 2007). Die WHO Tumorklassifikation für den Menschen unterscheidet innerhalb der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NENs) zwischen gut differenzierten Neoplasien, die als neuroendokrine Tumore (NETs) bezeichnet werden und noch weiter in Grad 1 und 2 unterteilt werden, und schlecht differenzierten Neoplasien, die neuroendokrine Karzinome (NECs) genannt werden und den Grad 3 darstellen (Klöppel, 2011).

Das gleichzeitige Vorkommen von mehreren endokrinen Tumoren in einem einzigen Individuum wird als multiples endokrines Neoplasie(MEN)-Syndrom bezeichnet (siehe Abschnitt 2.5.2.4.3) (Germann et al., 2006). Pankreatische neuroendokrine Tumore können Teil des multiplen endokrinen Neoplasie Syndroms Typ 1 sein (Babu et al., 2013).

Die Pathogenese der pankreatischen neuroendokrinen Tumore ist mehrstufig. Die normalen Inseln werden durch eine Onkogenaktivierung oder Inaktivierung des Tumor-Suppressorgens (TSG) hyperplastisch. Durch weitere Mutationen des TSGs in einigen hyperplastischen endokrinen Zellen wandeln sich diese Zellen zu dysplastischen Inselzellen. Einige von diesen dysplastischen Zellen wachsen dann durch weitere Mutationen und abnormale Angiogenese zu pankreatischen neuro-

endokrinen Tumoren heran (Babu et al., 2013).

Makroskopisch sind die Inselzelltumore durch ihre feste Konsistenz, scharfe Begrenzung, Homogenität und blass grau-lila Farbe gekennzeichnet. Mikroskopisch sind Adenome und Karzinome der normalen Inselarchitektur sehr ähnlich. Die Zellen bilden trabekuläre, pseudoazinäre oder glanduläre Bereiche oder einzelne Nester, die durch ein fibrovaskuläres Interstitium abgetrennt sind. Die meisten Inselzelltumore sind Chromogranin A und Neuronenspezifische Enolase positiv (Charles, 2007).

Die verschiedenen pankreatischen Inselzelltumore können über eine immunzytochemische Darstellung der spezifischen Antigene, die die verschiedenen pankreatischen Polypeptidhormone präsentieren, erkannt werden (Hawkins et al., 1987).

#### **2.5.2.4.1 Funktionelle Tumore**

Die funktionellen Tumore bilden und sezernieren Hormone, was zu hormonellen Syndromen führt. Zu dieser Gruppe der pankreatischen neuroendokrinen Tumore gehören die Insulinome, Glukagonome, Gastrinome und VIPome (vasoaktive intestinale Peptid produzierende Tumore) (Kiupel et al., 2008, Klöppel, 2011). Sie werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

##### *Insulinome*

Insulinome sind funktionelle, Insulin sezernierende Tumore, die aus B-Zellen entstehen. Sie stellen die häufigsten endokrinen Tumore des Pankreas bei Haustieren dar (Goutal et al., 2012) und treten meist bei mittelalten bis älteren Hunden und Frettchen, weniger bei älteren Rindern, Katzen und Pferden auf (Ross et al., 1983, Jergens und Shaw, 1989, Charles, 2007). Beim Menschen ist das Insulinom der häufigste neuroendokrine Tumor des Pankreas (Hawkins et al., 1987). Das Insulinom bei Hund und Katze (Lurye und Behrend, 2001) und auch bei anderen Haustieren ist im Gegensatz zu dem des Menschen meist bösartig. Diese Tumore wachsen lokal invasiv und metastasieren früh in die regionalen Lymphknoten und die Leber (Charles, 2007).

Die Folge eines Insulinoms ist ein Hyperinsulinismus und eine daraus folgende Hypoglykämie (Jergens und Shaw, 1989). Da das Zentralnervensystem (ZNS) nur begrenzte Glykogenreserven besitzt und diesem auch keine anderen Energiequellen

als die Glukose aus dem Blut zu Verfügung stehen, sind die Zellen des ZNS von der Hypoglykämie als erstes betroffen (Lurye und Behrend, 2001). Klinische Anzeichen resultieren somit aus einer durch Insulin verursachten Neuroglykopenie (Unterversorgung des Gehirns mit Glukose) (Goutal et al., 2012). Je nach dem Ausmaß der Hypoglykämie zeigen sich klinische Symptome, wie Lethargie, Schwäche, Ataxie, Demenz und Krampfanfälle. Sie kann zum Koma und auch Tod führen. Gegenregulierende Hormone, wie Katecholamine und Glukagon und später auch Kortisol und Wachstumshormone, werden bei einer Hypoglykämie freigesetzt. Die schnelle und frühe Freisetzung von Katecholaminen verursacht jedoch Symptome wie Muskelzittern, Ruhelosigkeit und Hunger. Sie können den Neuroglykopenie-Symptomen auch vorausgehen (Lurye und Behrend, 2001).

Früher wurde das klinische Bild des Hyperinsulinismus, das als Whipple-Trias bezeichnet wird, zur Diagnose des Insulinoms verwendet. Der Whipple-Trias setzt sich zusammen aus Hypoglykämie, zentralnervösen Anfällen nach Nahrungskarenz oder körperlicher Anstrengung und Besserung nach Gabe von Glukose (Lurye und Behrend, 2001, Charles, 2007, Goutal et al., 2012). Heute kann eine vorläufige Diagnose eines Insulinoms durch die klinischen Anzeichen, Laborhinweise (Hypoglykämie und gleichzeitig unpassend hohe Insulinwerte, evtl. erhöhte Katecholaminwerte) und bildgebende Verfahren (Ultraschall, endoskopische Ultrasonographie, CT und Szintigraphie) gestellt werden. Eine definitive Diagnose kann aber erst nach einer histopathologischen Untersuchung von Biopsien des Tumors oder der Metastasen gestellt werden (Goutal et al., 2012). Nach Goutal et al. (2012) ist eine Kombination aus chirurgischer und medikamentöser Therapie bei Hunden die beste Möglichkeit, die klinischen Symptome zu kontrollieren und das Leben zu verlängern.

Im Jahre 1983 veröffentlichten Ross et al. den ersten Bericht über ein Inselzelladenom mit Hyperinsulinismus bei einem 12 Jahre alten Shetlandpony, wobei von hypoglykämischen Krampfanfällen berichtet wurde. Weitere Berichte von Insulinomen bei Pferden konnten in der Literatur nicht gefunden werden, jedoch sind nach Charles (2007) auch bei Pferden, wenn auch nicht häufig, Insulinome gefunden worden.

### *Glukagonome*

Glukagonome treten bei Menschen und Tieren selten auf (Lurye und Behrend, 2001) und wurden in der Literatur nur bei Hunden beschrieben (Gross et al., 1990, Bond et

al., 1995, Torres et al., 1997, Cave et al., 2007, Oberkirchner et al., 2010). Diese neuroendokrinen Tumore entstehen aus den A-Zellen des endokrinen Pankreas und sezernieren Glukagon (Jabbour et al., 2006, Asakawa et al., 2013). Glukagonome können aber auch außerhalb des Pankreas in Leber, Milz und Niere entstehen (Mizuno et al., 2009). Die Tumore haben eine Größe von 2 bis 25 cm und liegen bei Menschen meistens im Schwanzteil des Pankreas. Sie sind meist bösartig, was durch ihre Tendenz, Metastasen (meist in der Leber, in regionalen Lymphknoten, in Knochen und in Nebennieren sowie in der Lunge) zu bilden, bestimmt wird.

Erst im Jahre 1966 entdeckte man, dass der Tumor große Mengen an Glukagon freisetzt, und erkannte die Fähigkeit des Tumors, eine Hyperglykämie zu verursachen. Im Jahre 1974 wurde der Begriff Glukagonom-Syndrom eingeführt, um den pankreatischen A-Zellen-Tumor zu beschreiben. Das klinische Syndrom, das typischerweise mit Glukagonomen in Verbindung gebracht wird, besteht aus dem nekrolytischen migratorischen Erythem (NME), Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, venösen Thrombosen, Anämie, Cheilitis (Entzündung der Lippen) und neuropsychiatrischen Symptomen (Jabbour et al., 2006). Bei Hunden wird das NME, das in der Veterinärmedizin auch superfizielle nekrolytische Dermatitis, hepatokutanes Syndrom oder metabolische epidermale Nekrose genannt wird, hauptsächlich im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen gebracht, aber es sind auch mehrere Fälle in Verbindung mit Glukagonomen bekannt (Lurye und Behrend, 2001, Oberkirchner et al., 2010, Asakawa et al., 2013). Bei einer Katze wurde NME zusammen mit einem Glukagonom entdeckt, das jedoch nicht im Pankreas, sondern in der Leber auftrat (Asakawa et al., 2013). In der Literatur ist, soweit bekannt, kein Glukagonom bei einem Pferd beschrieben.

Die Diagnose kann mit Hilfe der klassischen klinischen Symptome, der hohen Serum-Glukagonkonzentration, von CT-Aufnahmen, des endoskopischen Ultraschalls, von Angiographie, des transabdominalen Ultraschalls und von Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie gestellt werden. Zur Bestätigung eines Glukagonoms muss aber eine Biopsie des Primärtumors oder der Metastasen genommen und histologisch untersucht werden (Jabbour et al., 2006). Wenn der Tumor noch keine Metastasen gebildet hat, ist die Resektion des Tumors die erste Therapiewahl. Eine medikamentöse Behandlung mit Octreotiden, Interferon-alpha oder Chemotherapie muss vor allem bei Metastasenbildung in Betracht gezogen werden (Jabbour et al., 2006). Eine intravenöse Aminosäuren-Therapie ist sowohl bei Menschen als auch

bei Tieren nützlich, um die dermatologischen Probleme zu verbessern (Lurye und Behrend, 2001).

### *Gastrinome*

Gastrinome sind neuroendokrine Tumore, die sich aus den Somatostatin produzierenden D-Zellen der Langerhansschen Inseln entwickeln (Gal et al., 2011). Sie sind durch eine Hypersekretion an Gastrin gekennzeichnet und bösartig (Fukushima et al., 2004). Die D-Zellen wandeln sich durch Transformation in Zellen um, die Gastrin produzieren (Gal et al., 2011). Normalerweise wird Gastrin im erwachsenen Pankreas nicht gebildet, sondern nur von endokrinen Zellen des Antrum pyloricum und der proximalen duodenalen Mukosa produziert (Charles, 2007). In der Veterinärmedizin kommen Gastrinome selten vor und werden nur bei Hund und Katze beschrieben (Lurye und Behrend, 2001). Beim Pferd wurde, soweit bekannt, noch kein Gastrinom diagnostiziert.

Das Gastrinom bzw. das Zollinger-Ellison-Syndrom wurde das erste Mal im Jahre 1955 von Zollinger und Ellison in der Humanmedizin als Tumor bzw. Syndrom beschrieben (Lurye und Behrend, 2001, Fukushima et al., 2004). Gastrin produzierende Tumore verursachen ein klinisches Syndrom der Hypergastrinämie, was zur Hypersekretion von Magensäure und nachfolgenden ösophagealen und schweren gastrointestinalen Ulzerationen (Shaw, 1988) und durch Perforation des Magens auch zu Peritonitis führen kann (Fukushima et al., 2004). Typische klinische Anzeichen bei Hunden und Katzen sind Erbrechen und Gewichtsverlust, aber auch Lethargie, Anorexie, Durchfall, Meläna, Depressionen, Hämatemesis, Hämatochezie und Bauchschmerzen (Lurye und Behrend, 2001, Fukushima et al., 2004).

Beim Menschen basiert die Diagnose auf dem erhöhten basalen Gastrinwert in Anwesenheit der Hyperazidität des Magens (pH-Wert < 2,5). Dies ist bei Hunden auch der Fall, jedoch wird bei ihnen meistens die Diagnose durch eine histopathologische Untersuchung und eine immunhistochemische Analyse gestellt (Gal et al., 2011). Aber auch mit Hilfe einer Endoskopie oder eines CTs mit Radioisotopen können Gastrinome erkannt werden (Fukushima et al., 2004). Eine medikamentöse Behandlung besteht aus Inhibitoren der Magensäuresekretion, aus Magenprotektoren und aus Somatostatinanalogen, um die Gastrinsekretion zu unterdrücken. Die erste Behandlungswahl ist allerdings die chirurgische Resektion (Gal et al., 2011).

### *VIPome*

Vasoaktive intestinale Peptid produzierende Tumore (VIPome) wurden im Jahre 1958 zum ersten Mal von Verner und Morrison beim Menschen beschrieben. Diese Tumore verursachen einen klinischen Symptom-Komplex, der als Verner-Morrison-Syndrom bezeichnet wird. Die VIPome sezernieren eine große Menge an vasoaktiven intestinalem Peptid (VIP) (Adam et al., 2010). VIP wirkt unter normalen Umständen als Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem und besonders auch im peptidergischen Nervensystem (Krejs, 1987). Ein erhöhter VIP-Plasmawert führt zu starkem Durchfall mit Wasser- und Elektrolytverlust, vor allem Kalium (Krejs, 1987, Adam et al., 2010). Typische klinische Symptome sind somit wässriger Durchfall, Hypokaliämie und Achlorhydrie (WDHA-Syndrom) (Ghaferi et al., 2008).

Die VIPome treten zu 90 % im Pankreas auf (Reznek, 2004), sind aber die seltensten der Inselzelltumore (Ghaferi et al., 2008). Die restlichen VIPome stammen aus dem Grenzstrang und dem Nebennierenmark, wobei es sich hauptsächlich um Gangliome oder Ganglioneuroblastome handelt (Reznek, 2004). Sie können aber auch im Colon, in der Leber und in den Bronchien vorkommen (Ghaferi et al., 2008). Die VIPome im Pankreas sind zu 50 % bösartig, wohingegen die extrapankreatischen VIPome meist gutartig sind (Reznek, 2004).

Die Diagnose kann meist anhand der Symptome gestellt werden, jedoch helfen Laborbefunde, bildgebende Verfahren sowie chirurgische und pathologische Befunde (Song et al., 2009). Die erste Behandlungswahl ist die chirurgische Resektion, vor allem wenn der Tumor gutartig ist oder noch keine Metastasen gebildet hat. Eine andere Möglichkeit wäre die palliative Behandlung mit Somatostatinanalogen. Sie lindern die hormonell vermittelten Symptome, reduzieren die Größe des Tumors und verhindern lokale und generalisierte Effekte (Adam et al., 2010).

Hawkins et al. schrieben im Jahre 1987, dass VIPome bei Hunden und anderen Haustieren nicht diagnostiziert wurden. Nach Kiupel et al. (2008) tritt diese Art von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren sehr selten bei Menschen und Tieren auf. Auch beim Pferd wurden, soweit bekannt, noch keine vasoaktiven intestinalen Peptid produzierenden Tumore entdeckt.

#### **2.5.2.4.2 Nicht funktionelle Tumore**

Nicht funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumore sind klinisch unauffällig. Sie bilden zwar große Mengen an Hormonen, die aber nicht sezerniert werden oder keine klinischen Symptome hervorrufen (Klöppel, 2011, Babu et al., 2013). Die meisten dieser Tumore bestehen aus A-, D- oder PP-Zellen (Kiupel et al., 2008) und werden, je nachdem aus welchen Zellen sie bestehen bzw. welches Hormon (z.B. Glukagon) produziert wird, benannt (z.B. Glukagon-produzierende neuroendokrine Neoplasie) (Klöppel, 2011). Die Pankreatisches Polypeptid- produzierenden Tumore (PPome) gehören ebenfalls zu den nicht funktionellen Tumoren, da sie keine deutlichen hormonell induzierten Symptome verursachen (Kuo et al., 2008). Rund 60 % aller pankreatischen neuroendokrinen Tumore sind beim Menschen nicht funktionell und meist bösartig (Klöppel, 2011). Bei Tieren ist die Auftrittshäufigkeit dieser Tumore unbekannt, da sie keine klinischen Syndrome verursachen, die für die jeweiligen Hormone charakteristisch sind. Die meisten dieser Tumore, die bei einem lebenden Tier beobachtet wurden, sind bösartig und haben durch ihre Metastasen sekundäre Krankheiten verursacht. Die nicht funktionellen pankreatischen neuroendokrinen Tumore bilden in der Veterinärmedizin für gewöhnlich PP, Glukagon oder Somatostatin. Man vermutet, dass diese Hormone anders als Insulin und Gastrin zu schwach sind, um klinische Syndrome hervorzurufen (Kiupel et al., 2008).

In den nachfolgenden Absätzen werden PPome und Glukagon-produzierende Tumore als Beispiele für nicht funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumore beschrieben (Mortenson und Bold, 2002, Klöppel, 2011). Soweit bekannt, wurde bisher nur bei Herbach et al. (2014) ein Pferd mit einem nicht funktionellen pankreatischen neuroendokrinen Tumor (Glukagon-produzierender pankreatischer neuroendokriner Tumor) beschrieben.

##### *PPome*

Pankreatisches Polypeptid-sezernierende Tumore (PPome) werden als „silent Tumore“ oder als nicht funktionelle Tumore bezeichnet, da sie gewöhnlich keine Symptome und kein Überfunktionssyndrom zeigen. Nicht funktionelle neuroendokrine Tumore sind gewöhnlich gemischtzellig, wobei meistens eine erhöhte Anzahl an PP-Zellen gefunden wird. Reine PPome sind selten (Kuo et al., 2008). PPome wurden bisher im Zusammenhang mit wässrigem Durchfall, Gewichtsverlust und Blutungen im Magen- und Dünndarmtrakt gebracht (Mehring et al., 1997). Die Symptome sind



somit denen der VIPome (Mortenson und Bold, 2002) und auch denen des Zollinger-Ellison-Syndroms ähnlich (Mehring et al., 1997). Von Charles (2007) wird von einem Hund mit einem Inselzelltumor berichtet, der Insulin und das Pankreatische Polypeptid (PP) sezernierte und bei dem ähnliche Symptome wie beim Zollinger-Ellison-Syndrom auftraten. Außerdem wurden bei dem Hund Ulzerationen im Duodenum und hypertrophische Gastritis diagnostiziert (Charles, 2007).

#### *Glukagon-produzierende Tumore*

Glukagon-produzierende Tumore gehören auch in die Gruppe der nicht funktionellen neuroendokrinen Tumore (Klöppel, 2011). Beim Menschen wurden diese Tumore bis jetzt in drei verschiedenen Zuständen beschrieben. Sie können als einzelne Tumore auftreten und wegen ihres bösartigen Wachstums und/oder wegen ihrer Größe symptomatisch werden. Sie können als Mikrotumore vorkommen und zufällig gefunden werden. Und als letztes sind noch multiple Mikroadenome und Makrotumore im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) möglich (Henopp et al., 2009).

Herbach et al. (2014) diagnostizierten bei einem 23 Jahre alten Württemberger Warmblut einen multiplen Glukagon-produzierenden pankreatischen neuroendokrinen Tumor, der wahrscheinlich aus einer multifokalen A-Zell-Hyperplasie entstanden ist und der zufällig post mortem und das erste Mal bei einem Pferd gefunden wurde. Im Rahmen des multiplen endokrinen Neoplasie-Syndroms (MEN1) und des Hippel-Lindau-Syndroms bei Menschen werden endokrine Zellhyperplasien und Mikroadenome als Vorläuferläsionen der pankreatischen neuroendokrinen Tumore angesehen, und es scheint, dass auch aus einzeln auftretender endokriner Hyperplasie, Dysplasie und aus Mikroadenomen pankreatische neuroendokrine Tumore entstehen können, wie es bei diesem Pferd der Fall war. Ein Glukagonom ohne ein klinisches Syndrom wurde außerdem bei einem Jaguar beschrieben (Ramos-Vara et al., 2000).

#### **2.5.2.4.3 Multiples endokrines Neoplasie(MEN)-Syndrom**

Das gleichzeitige Vorkommen von mehreren endokrinen Tumoren in einem einzigen Individuum wird beim Menschen als multiples endokrines Neoplasie(MEN)-Syndrom bezeichnet. Die primären endokrinen Tumore entstehen dabei aus Zellen des APUD-Systems (amine precursor uptake and decarboxylation cells) (Germann et al., 2006).

Das MEN-Syndrom wird in drei verschiedene Typen eingeteilt: MEN-1, MEN-2A und MEN-2B (Roccabianca et al., 2006).

MEN-1, oder auch Wermer's Syndrom genannt, umfasst Neoplasien der Nebenschilddrüse, des Hypophysenvorderlappens und der Inselzellen des Pankreas („3Ps“). Gastrinome und Insulinome treten dabei am häufigsten auf, Glukagonome und VIPome eher seltener (Jabbour et al., 2006). Jedoch können auch PPome bei einem MEN-1-Syndrom auftreten (Kuo et al., 2008). MEN-1 ist ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, das aus der Mutation des Menin-Gens resultiert (Roccabianca et al., 2006). Bei MEN-2A (Sipple's-Syndrom), das durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC), ein Phäochromozytom und eine Nebenschilddrüsenhyperplasie gekennzeichnet ist, und bei MEN-2B (Wagenmann-Froboese-Syndrom), das ein MTC und ein Phäochromozytom umfasst, sind keine endokrinen Neoplasien des Pankreas beteiligt (Jabbour et al., 2006).

Das MEN-Syndrom ist gut bei Menschen, weniger bei Haustieren beschrieben (De Cock et al., 2007). MEN ähnliche Syndrome wurden bei Hunden, Katzen, Bullen, Frettchen und auch Pferden diagnostiziert (Roccabianca et al., 2006). Multiple endokrine Neoplasien ähnlich des Typ 1 des Menschen wurden bisher bei Katzen und Hunden beschrieben, dabei wurden bei ihnen als pankreatische endokrine Neoplasien Insulinome festgestellt (Victor et al., 2001, Reimer et al., 2005, Roccabianca et al., 2006, Kiupel et al., 2008). Bei Pferden werden multiple endokrine Neoplasie-ähnliche Syndrome zwar auch in der Literatur beschrieben, jedoch war das Pankreas davon bisher nicht betroffen (Germann et al., 2006, De Cock et al., 2007).

### 3 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden das Pankreasmaterial und die Untersuchungsmethoden, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden, erläutert.

#### 3.1 Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum

Am Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden 148 Pankreata von Pferden, die aus dem Zeitraum von Juli 2008 bis Dezember 2013 stammten, zur Untersuchung entnommen. Die Angaben zu Tierart / Rasse, Alter, Geschlecht, Zustand der Leiche, Todesart, Todesdatum, Körpergewicht und Ernährungszustand eines jeden Pferdes wurden in einem Sektionsprotokoll (siehe Tabelle 1) festgehalten. Die Angaben zum klinischen Vorbericht, zu makroskopischen, histologischen und sonstigen Befunden sowie zum Gesamtgutachten wurden aus den Unterlagen des Instituts übernommen.

Sektionsnummer:	
Sektionsdatum:	
Tierart / Rasse:	
Alter:	
Geschlecht:	
Zustand der Leiche:	
Todesart:	
Todesdatum:	
Körpergewicht:	
Ernährungszustand:	
Klinischer Vorbericht:	
Makroskopische Befunde:	
Histologische Befunde:	
Sonstige Befunde:	
Gutachten:	

**Tabelle 1:** Sektionsprotokoll

### 3.2 Entnahmetechnik und Fixierung

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle wurde speziell auf das Fettgewebe und das Peritoneum geachtet, da Fettgewebsnekrose und Peritonitis zusammen mit Pankreasveränderungen auftreten können. Das Pankreas wurde nach der Eröffnung der Bauchhöhle vom Verdauungstrakt abpräpariert, anhaftendes Gewebe, wie Gefäße und Fettgewebe, sorgfältig entfernt. Anschließend wurde das Organ auf 1 g genau gewogen und in gepuffertes Formalin 1:7 (ca. 5 %) verbracht.

### 3.3 Erfassung der Messgröße Gewicht

Das absolute Gewicht wurde bei allen Pankreata bestimmt, indem diese mit einer digitalen Waage gewogen wurden. Anschließend wurde das relative Gewicht bezogen auf das Gesamtgewicht des Pferdes errechnet (siehe Tabelle 2).

Sektionsnummer:	
Absolutes Gewicht in g:	
Relatives Gewicht in %:	

Tabelle 2: Protokoll zur Erfassung der Messgröße Gewicht

### 3.4 Entnahme der Proben zur Einbettung

24 h bis 48 h nach der Fixation erfolgte die Entnahme von 3 bis 5 etwa 1,0 x 0,5 x 0,3 cm großen Gewebestücke aus verschiedenen Lokalisationen entlang der Längsachse des Organs, welche in Einbettungskassetten verbracht und routinemäßig in Paraffin eingebettet wurden. Durch die verschiedenen Lokalisationen der Proben können die pathologischen Veränderungen im Gesamtorgan verlässlicher identifiziert werden.

### 3.5 Einbettung in Paraffin und Schnittherstellung

Zunächst mussten die Proben entwässert und in Paraffin eingebettet werden. Hierzu wurde ein Einbettungsautomat (Histomaster 2050/DI, Bavimed, Germany) verwendet, und die Proben wurden dabei schrittweise in die folgenden Lösungen verbracht:

- 30 min Spülung mit Wasser
- 2 x 90 min Ethanol 70 %
- 2 x 90 min Ethanol 96 %
- 2 x 60 min Ethanol 100 %
- 2 x 30 min Xylol (Isomerengemisch, W. Gräen GmbH & Co., München)
- 1 x 90 min Xylol
- 1 x 120 min Paraffin bei 60 °C (Sherwood Medical, St. Louis, USA)
- 1 x 120 min Paraffin bei 60 °C

Das entwässerte und in Paraffin getränkte Gewebe wurde danach an einer Ausgießstation (Tissue Tek II Tissue Embedding Center 4604, Miles Laboratories, Slough, England) in Paraffinblöcke gegossen. Anschließend wurden die eingebetteten Pankreata mit einem Rotationsmikrotom (HM 315, Mikrom, Walldorf) geschnitten. Die Dicke der Schnitte betrug 2 bis 3 µm. Diese Schnitte wurden dann in ein 40 °C warmes Wasserbad (Daglef Patz, Wankendorf) zum Strecken gelegt und nachfolgend auf Objektträger (Engelbrecht, Germany) aufgezogen, die dann in einem Wärmeschrank (Memmert, Schwabach) bei 40 °C für mindestens 24 h getrocknet wurden.

Für die immunhistochemischen Färbungen mussten die Schnitte auf Silan beschichtete Objektträger (Star Frost®; Engelbrecht, Germany) aufgezogen werden. Anschließend wurden sie zusammen mit den anderen Schnitten im Wärmeschrank (Memmert, Schwabach) bei 40 °C für mindestens 24 h getrocknet.

### 3.6 Färbungen

Es wurde von jedem Paraffinblock ein Schnitt zur Hämalaun-Eosin-Färbung hergestellt. Zusätzlich wurden noch weitere Färbungen angefertigt, wenn es eine diagnostische Fragestellung gab, die eine andere Färbung nötig machte. Es wurden Giemsa-Färbungen zur Differenzierung der Zelltypen, Kossa-Färbungen zur Darstellung von Verkalkungen, Turnbull-Färbungen zur Darstellung von eisenhaltigem Pigment, Masson-Trichrom-Färbungen zur Darstellung von Bindegewebe und PAS-Reaktionen zum Nachweis von z.B. Pilzen hergestellt. Außerdem wurden immunhistochemische Reaktionen zur Darstellung von Hormonen (Insulin, Glukagon, Somatostatin und Pankreatisches Polypeptid (PP)) und von Tumormarkern (Neu-

ronenspezifische Enolase (NSE), Synaptophysin, Cytokeratin und Chromogranin A) angefertigt.

Alle Paraffinschnitte mussten, damit das Paraffin aus dem Gewebe extrahiert wird, 10 min in Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co., München) inkubiert werden. Anschließend wurden die Schnitte in einer absteigenden Alkoholreihe mit 100 %, 96 % und 70 % Ethanol rehydriert und mit Aqua dest. gespült.

Die Schnitte für die immunhistochemische Darstellung der Hormone Glukagon, Somatostatin und PP sowie des Tumormarkers Chromogranin A mussten nach der Entparaffinierung (siehe oberen Abschnitt) in einen Mikrowellenherd zur Antigen-De-maskierung gebracht werden. Alle Schnitte wurden in eine Plastikküvette mit 10 mM Citratpuffer pH-Wert 6,0 (siehe Anhang 11.1.7.1) verbracht und in dem Mikrowellenherd bei 700 Watt 2 x 10 min vorbehandelt. Anschließend kühlten sie noch 25 min ab. Die Schnitte, die zur Darstellung des Hormons Insulin und der Tumormarker NSE, Synaptophysin und Cytokeratin verwendet wurden, mussten nicht mehr weiter vorbehandelt werden.

Die Normalseren und Antikörper, die bei den verschiedenen immunhistochemischen Reaktionen verwendet werden, wurden in tris buffered saline (TBS pH-Wert 7,6) verdünnt.

### **3.6.1 Häkalaun-Eosin-Färbung**

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für eine Häkalaun-Eosin-Färbung:

- 5 min in Mayers Häkalaun (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen in fließendem Leitungswasser
- ungefähr 2 sek Eosin-Lösung 1 % in Aqua dest. (siehe Anhang 11.1.1)
- 1 sek Spülung in Aqua dest.
- 2 sek in Ethanol 70 %
- 2 x 2 sek in Ethanol 96 %
- 2 x 2 sek in Ethanol 100 %
- 1 min in Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co., München)
- Eindeckelung in Histokitt

### 3.6.2 Giemsa-Färbung

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für eine Giemsa-Färbung:

- 60 min Giemsa-Gebrauchslösung im Wasserbad bei 65 °C (siehe Anhang 11.1.2.1)
- ca. 1 sek Differenzierung in Essigsäure 5 % (siehe Anhang 11.1.2.2)
- 2 sek in Ethanol 96 %
- 2 sek in Ethanol 100 %
- 1 min in Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co., München)
- Eindeckelung in Histokitt

### 3.6.3 Kossa-Färbung

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für eine Kossa-Färbung:

- 10 min in Xylol
- absteigende Alkoholreihe
- 1 h in Silbernitratlösung 5 % im hellen Sonnenlicht (siehe Anhang 11.1.3.1)
- sorgfältig Schwenken/Spülen in Aqua dest.
- 5 min in Natriumthiosulfat 5 % (→ Bleichen) (siehe Anhang 11.1.3.2)
- 10 min Wässerung mit fließendem, kaltem Wasser
- 5 min in Kernechtrot 0,1 % (siehe Anhang 11.1.3.3)
- kurzes Eintauchen in Aqua dest.
- in aufsteigende Alkoholreihe; in Xylol, Eindeckelung in Histokitt

### 3.6.4 Masson-Trichrom-Färbung

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für eine Masson-Trichrom-Färbung:

- 10 min in Xylol
- absteigende Alkoholreihe
- 5 min in Weigert's Eisenhämatoxylin (siehe Anhang 11.1.4.1)
- 5 min Wässerung mit fließendem, warmem Wasser
- Differenzierung in HCl-Alkohol 0,5 % (siehe Anhang 11.1.4.2 und Anhang 11.1.4.3)
- 5 min Wässerung mit fließendem, warmem Wasser

- 15 min in Rote Farbe (siehe Anhang 11.1.4.5 und Anhang 11.1.4.6)
- kurzes Eintauchen in Aqua dest.
- 3-maliges Eintauchen in Essigsäure 0,5 % (siehe Anhang 11.1.4.7)
- 3 min in Phosphorwolframsäure-Orange G (siehe Anhang 11.1.4.8)
- kurzes Eintauchen in Aqua dest.
- 3-maliges Eintauchen in Essigsäure 0,5 % (siehe Anhang 11.1.4.7)
- max. 30 sek in Anilinblau (siehe Anhang 11.1.4.9)
- kurzes Eintauchen in Aqua dest.
- kurze Spülung in Essigsäure 0,5 % (siehe Anhang 11.1.4.7)
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung in Histokitt

### 3.6.5 PAS-Reaktion

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für eine PAS-Reaktion:

- 10 min in Xylol
- absteigende Alkoholreihe
- 10 min in Perjodsäure 1 % (siehe Anhang 11.1.5.1)
- 10 min Wässerung mit fließendem, kaltem Wasser
- Spülung in Aqua dest.
- 30 min Lagerung in Schiffschem Reagenz (siehe Anhang 11.1.5.2)
- 5 min Wässerung mit fließendem, warmem Wasser
- 2 min in Mayer's Hämalan (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit fließendem, warmem Wasser
- Differenzierung durch ca. 3- bis 4-maliges kurzes Eintauchen in HCl-Alkohol 0,5 % (siehe Anhang 11.1.4.2 und Anhang 11.1.4.3)
- 5 min Wässerung mit fließendem, warmem Wasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung in Histokitt

### 3.6.6 Turnbull-Färbung

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für eine Turnbull-Färbung:

- die Schnitte mussten für diese Färbung auf Silan beschichtete Objektträger aufgezogen werden (siehe unten APES-Beschichtung)
- 60 min in Ammoniumsulfid 10 % (siehe Anhang 11.1.6.1)



- ca. 2 sek Spülung mit Aqua dest.
- 10 min in Kaliumhexacyanoferrat (III) 20 % (siehe Anhang 11.1.6.2)
- ca. 2 min Spülung mit Aqua dest.
- 5 min in Kernechtrot 0,1 % (siehe Anhang 11.1.6.4)
- ca. 2 min Spülung mit Aqua dest.
- 2 sek in Ethanol 70 %
- 2 x 2 sek in Ethanol 96 %
- 2 sek in Ethanol 100 %
- 1 min in Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co., München)

#### *Objektträgerbeschichtung für Turnbull-Färbung:*

Die spezielle Beschichtung des Objektträgers bei der Turnbull-Färbung schafft eine hydrophobe Oberfläche und verbessert außerdem die Adhäsion der Paraffinschnitte auf den Objektträgern. Der Objektträger wird mit einer 3-Aminopropyltriethoxysilan-Schicht (APES) (Sigma, Deisenhofen, Nr. A3648) überzogen. Diese Methode etablierten Rentrop und Mitarbeiter (1986), und Ehrlein modifizierte diese Methode (1993).

#### Vorbereitung des Objektträgers:

- 60 min Spülung in Ethanol 100 %
- 5 min Spülung in Aqua dest.
- 60 min Trocknung bei 90 °C

#### APES-Beschichtung:

- 1 min Spülung in 2 % APES in Aceton
- 40 sek Spülung in Aceton (Merck, Darmstadt, Nr. 14)
- 2 x 20 sek Spülung in Aqua dest.
- Trocknung über Nacht bei 37 bis 45 °C

### **3.6.7 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Insulin**

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Hormons Insulin:

- ohne Vorbehandlung
- 5 min Waschung in Aqua dest.

- 15 min Blockierung in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 5 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Kaninchen (MP Biomedicals, Cat.No. 2941149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Meerschweinchen anti-Schwein Insulin (Dako: A0564; Verdünnung 1:500)
- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem 2. Antikörper, Kaninchen anti-Meerschweinchen IgPO (Dako: P0141; Verdünnung 1:50)
- 5 min Waschung in TBS
- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser (LW)
- 20 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung mit Histokitt

### **3.6.8 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Glukagon**

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Hormons Glukagon:

- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 15 min Blockierung in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 10 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Schwein (MP Biomedicals, Cat.No. 2924149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Kaninchen anti-Glukagon (Dako: A0565; Verdünnung 1:100)
- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem 2. Antikörper, Schwein anti-Kaninchen IgPO (Dako: P0217; Verdünnung 1:50)
- 5 min Waschung in TBS

- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 20 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1: 10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung in Histokitt

### 3.6.9 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Somatostatin

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Hormons Somatostatin:

- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 15 min Blockierung in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 5 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Schwein (MP Biomedicals, Cat.No. 2924149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Kaninchen anti-Somatostatin (Dako: A0566; Verdünnung bei Tumor 1:100, sonst 1:400)
- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem 2. Antikörper, Schwein anti-Kaninchen IgPO (Dako: P0217; Verdünnung 1:50)
- 10 min Waschung in TBS
- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 20 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung mit Histokitt

### **3.6.10 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis des Pankreatischen Polypeptids (PP)**

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Hormons PP:

- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 15 min Blockierung in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3 % (siehe Anhang 11.1.7.5)
- 10 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Schwein (MP Biomedicals, Cat. No. 2924149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Kaninchen anti-PP (Dako: A0619; Verdünnung beim Pferd 1:500)
- 10 min Waschung in TBS
- 1 h Inkubation mit dem 2. Antikörper, Schwein anti-Kaninchen IgPO (Dako: P0217; Verdünnung 1:50)
- 10 min Waschung in TBS
- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 1 min Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung mit Histokitt

### **3.6.11 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Chromogranin A**

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Tumormarkers Chromogranin A:

- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 15 min Blockierung in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 10 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Ziege (MP Biomedicals, Cat. No. 2939149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Kaninchen anti-Chromogranin A (Dako:

A0430; Verdünnung 1:500)

- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem biotinylierten 2. Antikörper, Ziege anti-Kaninchen (Dako: E0432; Verdünnung 1:200)
- 5 min Waschung in TBS
- 30 min Inkubation mit Avidin-Biotin-Komplex (ABC) (Vektor: PK-6100; Verdünnung 1:100)
- 5 min Waschung in TBS
- 2 bis 4 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 20 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung in Histokitt

### **3.6.12 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis der Neuronenspezifischen Enolase (NSE)**

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Tumormarkers Neuronenspezifische Enolase (NSE):

- ohne Vorbehandlung
- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 15 min Blockierung in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 10 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Ziege (MP Biomedicals, Cat. No. 2939149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Kaninchen anti-NSE (biomol: NA1247; Verdünnung 1:500)
- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem biotinylierten 2. Antikörper, Ziege anti-Kaninchen (Dako: E0432; Verdünnung 1:200)
- 5 min Waschung in TBS

- 30 min Inkubation mit Avidin-Biotin-Komplex (ABC) (Vektor: PK-6100; Verdünnung 1:100)
- 5 min Waschung in TBS
- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 20 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung mit Histokitt

### 3.6.13 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Synaptophysin

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Tumormarkers Synaptophysin:

- ohne Vorbehandlung
- 5 min Waschung in Aqua dest.
- 15 min Blockierung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 10 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Ziege (MP Biomedicals, Cat. No. 2939149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Kaninchen anti-Synaptophysin (Dako: A010; Verdünnung 1:500)
- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem biotinylierten 2. Antikörper, Ziege anti-Kaninchen (Dako: E0432; Verdünnung 1:200)
- 5 min Waschung in TBS
- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 25 bis 30 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung mit Histokitt

### 3.6.14 Immunhistochemische Reaktion zum Nachweis von Cytokeratin

Der nachfolgende Abschnitt enthält die Arbeitsschritte für die immunhistochemische Darstellung des Tumormarkers Cytokeratin:

- ohne Vorbehandlung
- 5 min Waschung mit Aqua dest.
- 15 min Blockierung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 % (siehe Anhang 11.1.7.2)
- 5 min Waschung in TBS (siehe Anhang 11.1.7.3)
- 10 min Vorbehandlung mit Proteinase K (Dako: S3004)
- 5 min Waschung in TBS
- 30 min Vorbehandlung mit Normalserum Kaninchen (MP Biomedicals, Cat. No. 2941149; Verdünnung 1:10)
- 1 h Inkubation mit dem 1. Antikörper, Maus anti-Cytokeratin (Dako: M3515; Verdünnung 1:50)
- 5 min Waschung in TBS
- 50 min Inkubation mit dem 2. Antikörper, Kaninchen anti-Maus IgPO (Dako: P0161; Verdünnung 1:100)
- 10 min Waschung in TBS
- 5 min Färbung mit H<sub>2</sub>O und DAB pH-Wert 7,0 (Kem-En-Tec Diagnostics, Cat. No. 4170) (siehe Anhang 11.1.7.4)
- 5 min Spülung mit Leitungswasser
- 20 sek Gegenfärbung mit Hämalun (Verdünnung 1:10 mit Aqua dest.) (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr. T8653)
- 5 min Bläuen mit Leitungswasser
- in aufsteigende Alkoholreihe, in Xylol, Eindeckelung in Histokitt

## 3.7 Auswertung

Es wurde für die lichtmikroskopische Auswertung der Schnitte ein Protokoll erstellt (siehe Tabelle 3). Die Schnitte wurden einzeln auf den Autolysegrad und auf Veränderungen in der Kapsel, im Interstitium, im Parenchym, im peripankreatischen Fettgewebe und in den Langerhansschen Inseln hin untersucht, wobei auf Blutungen, Hyperämie, Ödeme, Fibrose, Nekrose, regenerative Veränderungen, Stoffwechselstörungen, Ablagerungen verschiedener Art, entzündliche Infiltrate und neo-

plastische Veränderungen geachtet wurde. Diese verschiedenen Parameter wurden mit den Zahlen 0 bis 3, je nach ihrer Quantität (0 = ohne Befund, 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig), bewertet. Da aufgrund von Autolyse bei einigen Pankreata weniger als fünf Schnitte zur Auswertung zur Verfügung standen, wurde ein Mittelwert der Einzelbefunde errechnet, wobei die Einzelbewertungen der Schnitte unter der Spalte „insgesamt“ zusammengezählt und durch die Anzahl der zur Verfügung stehenden Schnitte geteilt wurden. Die Mittelwerte wurden in folgende Stufen eingeteilt: sehr geringgradig (Werte: 0 - 0,50); geringgradig (Werte: 0,51 - 1,50); mittelgradig (Werte: 1,51 - 2,50) und hochgradig (Werte:  $\geq 2,51$ ). Der errechnete Mittelwert des Autolysegrads wurde in frisch (Werte: 0 - 0,50), geringgradig (Werte: 0,51 - 1,50), mittelgradig (Werte: 1,51 - 2,50) und hochgradig (Werte:  $\geq 2,51$ ) autolytisch eingeteilt. Außerdem gab es einige Pankreata, die wegen ihrer Fäulnis (F) nur eingeschränkt beurteilbar waren. Die Diagnose/n bezüglich des Pankreas wurde/n am Ende des Auswertungsprotokolls erstellt. Die Auswertungsprotokolle aller untersuchten Pankreata mit dem jeweiligen errechneten Mittelwert (in der Spalte „insgesamt“) sind im Abschnitt 11.2.2 zu finden.

Sektionsnummer:						
Gesamtgutachten:						
Rasse:						
Alter:						
Geschlecht:						
Makroskopische Befunde:						
Autolysegrad:						
Abs. Pankreasgewicht in g:						
Rel. Pankreasgewicht in %:						
Wichtige makroskopische Befunde:						
Histologische Befunde: Schnitte	1.	2.	3.	4.	5.	Insgesamt
Autolysegrad:						
Fäulnisemphysem:						
Fäulnisbakterien:						



Kapsel: neutrophile Granulozyten:						
Fibrozyten:						
Peripankreatische Blutungen (f/mf/d):						
Interstitium: Blutungen (f/mf/d):						
Hyperämie:						
Ödem:						
Fibrose (f/mf/d):						
Infiltration: Lymphozyten (f/mf/d):						
Plasmazellen (f/mf/d):						
Makrophagen (f/mf/d):						
Neutrophile Granulozyten (f/mf/d):						
Eosinophile Granulozyten (f/mf/d):						
Parenchym: Blutungen (f/mf/d):						
→Haemosiderin- ablagerungen:						
Hyperämie:						
Ödem:						
Fibrose (f/mf/d):						
Nekrose (f/mf/d):						
Lipofuszin- ablagerungen:						

Infiltration: Lymphozyten (f/mf/d):						
Plasmazellen (f/mf/d):						
Makrophagen (f/mf/d):						
Neutrophile Granulozyten (f/mf/d):						
Eosinophile Granulozyten (f/mf/d):						
Neoplastische Zellen (f/mf/d):						
Regeneration: knotige Hyperplasien:						
Ausführungsgänge: Stenosen:						
Dilatation:						
Narben:						
Wand: Lymphozyten (f/mf/d):						
Neutrophile Granulozyten (f/mf/d):						
Fibrose (f/mf/d):						
Eosinophile Granulozyten (f/mf/d):						
Neoplastische						

Zellen (f/mf/d):						
Lumen:						
Konkremente:						
Fremdkörper:						
Blut:						
Peripankreatisches Fettgewebe:						
Blutungen (f/mf/d):						
Hyperämie:						
Ödem:						
Fibrose (f/mf/d):						
Nekrose (f/mf/d):						
Infiltration:						
Lymphozyten (f/mf/d):						
Plasmazellen (f/mf/d):						
Makrophagen (f/mf/d):						
Neutrophile Granulozyten (f/mf/d):						
Eosinophile Granulozyten (f/mf/d):						
Stoffwechselstörungen:						
Intrapankreatisches Fettgewebe:						
Nekrose (f/mf/d):						
Entzündliche Infiltrate (f/mf/d):						
Amyloidose:						
Inseln: Hyperämie:						

Fibrose:						
Nekrose:						
Vakuolisierung:						
Infiltration: Lymphozyten (f/mf/d):						
Plasmazellen (f/mf/d):						
Makrophagen (f/mf/d):						
Neutrophile Granulozyten (f/mf/d):						
Eosinophile Granulozyten (f/mf/d):						
Sonstige Befunde:						
Diagnose bzgl. Pankreas:						

**Tabelle 3:**      **Auswertungsprotokoll Pankreas**

## 4 Ergebnisse

Zwischen den Jahren 2008 bis 2013 wurden die Pankreata von 148 Pferden für diese Studie am Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München entnommen.

Wie schon im Kapitel 3 beschrieben, wurden alle Pankreata makroskopisch und mikroskopisch untersucht. Außerdem wurden die Daten der Pferde hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, Gewichts und ihrer Rasse ausgewertet und das Gesamtgutachten bzw. die Gesamtdiagnose der Pferde wurde berücksichtigt. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen aufgeführt.

Die Auswertungsprotokolle mit den allgemeinen Daten der 148 Pferde mit den makroskopischen und mikroskopischen Befunden und Diagnosen aller Pankreata sind im Abschnitt 11.2.2 zu finden. Die histologischen Einzelbewertungen der Schnitte eines Pankreas werden durch den Mittelwert angegeben (siehe Abschnitt 3.7 und Abschnitt 11.2.1).

### 4.1 Gruppenverteilung der Pferde

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Verteilung des Alters, der Geschlechter, des Gewichts und der Rassen aller Pferde angegeben, um einen möglichen Zusammenhang dieser Größen mit den Befunden/Diagnosen der Pankreata aufzeigen zu können.

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Alter ( $a$ ) der Pferde reichte von 0 Tage (Abort/Totgeburt) bis 36 Jahre. Die Pferde wurden in vier Altersklassen eingeteilt: Tiere  $0 \leq a < 1$  Jahr (Fohlen) ( $n$  (Anzahl der Pferde) = 15), Tiere  $1 \leq a < 11$  Jahre ( $n = 39$ ), Tiere  $11 \leq a < 17$  Jahre ( $n = 42$ ) und Tiere  $a \geq 17$  Jahre ( $n = 51$ ) (siehe Tabelle 4). Bei einer Vollblut Zuchtstute (S314/12) war das Alter nicht bekannt. Der Mittelwert des Alters der Pferde lag bei 13,2 Jahren.

Alter in Jahre	$0 \leq a < 1$	$1 \leq a < 11$	$11 \leq a < 17$	$a \geq 17$	ohne Angabe
Anzahl der Pferde	15	39	42	51	1

Tabelle 4: Altersklassenverteilung

Die 148 Pferde umfassten 63 weibliche, 28 männliche und 57 männlich kastrierte Tiere. Die Geschlechterverteilung innerhalb der verschiedenen Altersklassen wird in Tabelle 5 angegeben.

Geschlecht Altersklassen	weiblich	männlich	männlich kastriert	Summe
$0 \leq a < 1$ Jahr	7	7	1	15
$1 \leq a < 11$ Jahre	13	12	14	39
$11 \leq a < 17$ Jahre	20	4	18	42
$a \geq 17$ Jahre	22	5	24	51
ohne Angabe	1	0	0	1
Summe	63	28	57	148

Tabelle 5: Geschlechterverteilung innerhalb der Altersklassen

#### 4.1.2 Gewichtsverteilung

Das Körpergewicht der 148 Tiere reichte von 8,7 kg eines 0 Tage (Abort) alten männlichen Fohlens (S489/13) bis zu 805 kg eines 9-jährigen männlichen Süddeutschen Kaltblutes (S706/09). Der Mittelwert des Körpergewichts der Pferde betrug 472 kg.

Das absolute Gewicht der Pankreata wurde durch Wiegen ermittelt. Es reichte von 11 g bei einem 0 Tage (Abort) alten Fohlen (S489/13) bis 955 g bei einem 16-jährigen männlich kastrierten Friesen (S1040/12). Bei einem Haflinger (S1124/09) konnte nur ein Teil des Pankreas gewogen werden (52 g), und bei 21 Pferden wurde das absolute Gewicht der Pankreata nicht bestimmt. Der Mittelwert des absoluten Gewichts von 127 Pferden betrug 325 g.

Das relative Gewicht der Pankreata in % wurde bezogen auf das Körpergewicht berechnet:

$$rel. \text{ Gewicht} = \frac{\text{absolutes Gewicht}}{\text{Körpergewicht}} [\%]$$

Das kleinste relative Gewicht betrug bei einem 2-jährigen weiblichen Süddeutschen Kaltblut (S246/12) 0,017 % des Körpergewichts. Als größtes relatives Gewicht wurde bei einem 12 Jahre alten männlichen Isländer (S707/09) der Wert 0,162 % des Körpergewichts errechnet. Das minimale und maximale relative Gewicht jeder Altersklasse und der jeweilige Mittelwert innerhalb jeder Altersklasse werden in Tabelle 6 angegeben. Da bei 18 Pankreata das absolute Gewicht und bei neun Pferden das Körpergewicht nicht angegeben wurde sowie bei drei Pferden beide Gewichtsangaben fehlten, konnte das relative Gewicht bei 30 Pankreata nicht berechnet werden. Im Durchschnitt betrug das relative Gewicht aller verfügbaren Pankreata 0,07 % des Körpergewichts. Aus Tabelle 6 kann man entnehmen, dass die Pankreata von Fohlen ein deutlich größeres relatives Mittelwertgewicht besitzen als die erwachsener Pferde.

Rel. Gewicht Altersklassen	min. rel. Gewicht	max. rel. Gewicht	Mittelwert
0 ≤ a < 1 Jahr	0,022	0,132	0,089
1 ≤ a < 11 Jahre	0,017	0,120	0,063
11 ≤ a < 17 Jahre	0,036	0,162	0,071
a ≥ 17 Jahre	0,037	0,155	0,073
Ohne Angabe	0,067	0,067	0,067

**Tabelle 6:** Relative Gewichte der Pankreata getrennt nach Altersklassen

### 4.1.3 Rassenverteilung

Die Pferde gehörten folgenden Rassen an: Kaltblut (n (Anzahl der Pferde) = 8), Warmblut (n = 53), Vollblut (n = 11), Friese (n = 9), Quarter Horse (n = 7), Traber (n = 6), Pony (n = 29), andere Rassen (n = 19) und unbekannte Rasse (n = 6) (siehe Tabelle 7). Es gab 20 verschiedene Pferderassen. Die Rassenverteilung innerhalb der Altersklassen und das jeweilige Durchschnittsalter der unterschiedlichen Rassen

ist in Tabelle 8 dargestellt. Im Abschnitt 4.3.3 wird aufgrund der geringen Anzahl der Pferde in den verschiedenen Pferderassen nur auf Auffälligkeiten einzelner Pferderassen im Vergleich zum Durchschnitt aller untersuchten Pferde eingegangen.

Rasse	Anzahl der Pferde
Kaltblut	8
Warmblut	53
Vollblut	11
Friese	9
Quarter Horse	7
Traber	6
Pony	29
andere Rassen	19
unbekannte Rasse	6

**Tabelle 7: Rassenverteilung**

Alter Rasse	$0 \leq a < 1$ Jahr	$1 \leq a < 11$ Jahre	$11 \leq a < 17$ Jahre	$a \geq 17$ Jahre	ohne Angabe	Durch- schnittsalter
Kaltblut	1	6	0	1	0	7
Warmblut	5	9	15	24	1	15
Vollblut	3	2	2	3	1	11,2
Friese	1	4	3	1	0	8,2
Quarter Horse	0	2	3	2	0	12,6
Traber	0	0	5	1	0	15,5
Pony	2	6	9	12	0	14
andere Rassen	1	7	5	6	0	13,4
unbekannte Rasse	2	3	0	1	0	7,8

**Tabelle 8: Rassenverteilung innerhalb der Altersklassen**



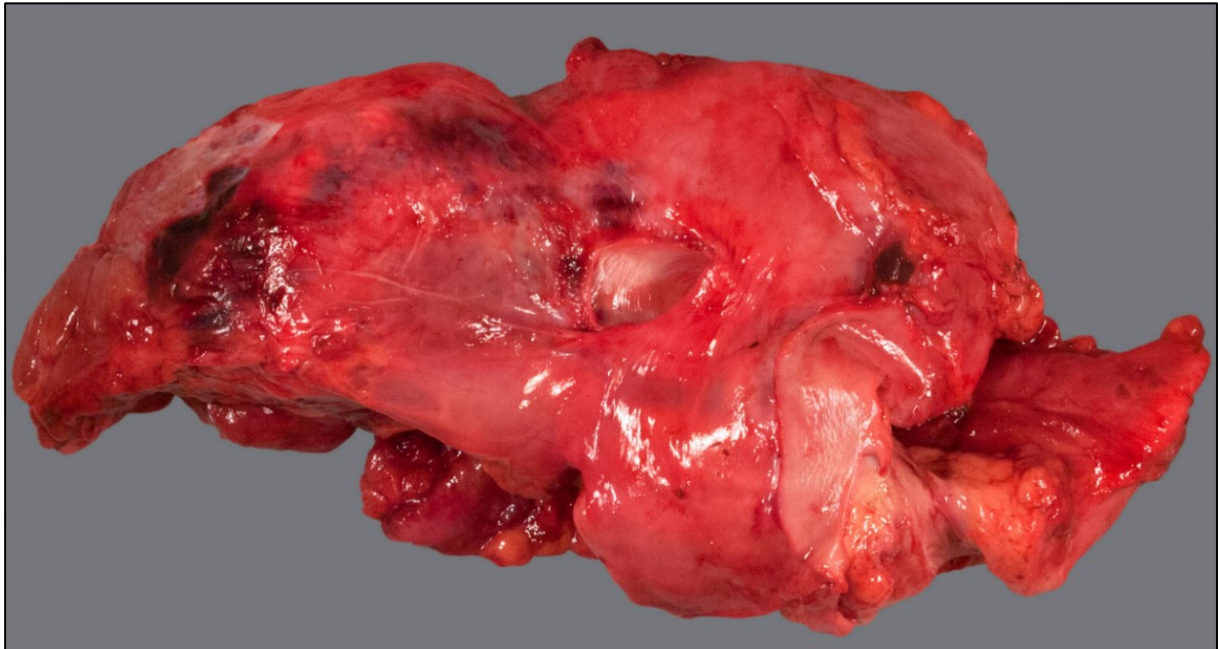
## 4.2 Makroskopische Befunde der Pankreata

Alle 148 Pankreata wurden makroskopisch untersucht. Dabei wurden Einblutungen, Umfangsvermehrungen, ein ödematöses peripankreatisches Fettgewebe und eine Pankreaszyste festgestellt. Nur zehn Pankreata wiesen makroskopische Befunde auf, die restlichen 138 waren makroskopisch ohne besonderen Befund (o.b.B.). In den nachfolgenden Absätzen sind die einzelnen makroskopischen Befunde der jeweiligen Pankreata aufgeführt.

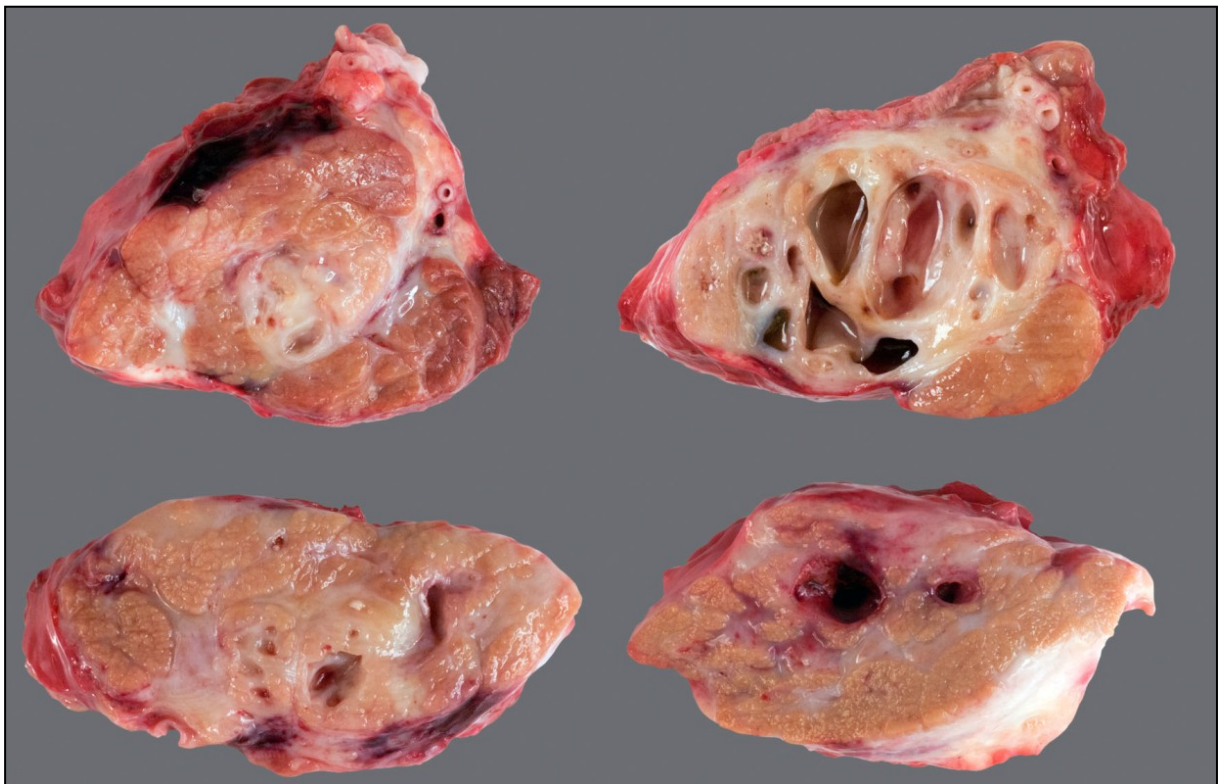
An zwei Pankreata wurden makroskopisch multifokale Einblutungen festgestellt. Dabei handelte es sich um das Pankreas eines 27-jährigen weiblichen Deutschen Warmbluts (S254/10) mit einer chronischen Kardiomyopathie und um das Pankreas einer 19-jährigen Vollblutstute (S627/12). Die Einblutung der Vollblutstute war ungefähr 5 x 3 x 2 cm groß. Außerdem fand man bei ihr noch hochgradige diffuse Einblutungen in der Lunge. Die Todesursache war ein Herz-/Kreislaufversagen.

Umfangsvermehrungen wurden bei sechs Pankreata beobachtet. Das Pankreas eines 18-jährigen männlich kastrierten Isländers (S275/10) ging in eine speckige Umfangsvermehrung am Blinddarm über. Multiple knochenharte Umfangsvermehrungen von ungefähr 5 cm Durchmesser wurden am Pankreas eines männlich kastrierten, 3,5 Jahre alten Warmbluts (S191/11) festgestellt. Ein 7 Jahre altes männlich kastriertes Pferd der Rasse Pura Raza Espagnola (S1042/11) wies nicht abgrenzbare, derbe, graue Umfangsvermehrungen am Magen auf, deren Durchmesser ungefähr 10 cm betrugen. Diese Umfangsvermehrungen waren mit dem Pankreas verwachsen. Hochgradige Verwachsungen traten auch noch zwischen Leber und Pankreas auf. Bei einem 22,5 Jahre alten männlich kastrierten Württemberger Warmblut (S324/12) wurden multiple rot-schwärzliche, gut begrenzte runde Umfangsvermehrungen mit etwa 0,2 bis 5 cm Durchmesser festgestellt. Die Schnittflächen der Umfangsvermehrungen waren weiß mit fokaler Blutung und mit Nekrosen in größerem Ausmaß. Am Pankreas eines 22,5 Jahre alten, weiblichen Warmbluts (S1113/12) wurden multiple weißliche, speckige Umfangsvermehrungen mit einem Durchmesser von ungefähr 3 cm beobachtet. Das Pankreas eines 16 Jahre alten männlich kastrierten Friesen (S1040/12) zeigte eine feste, glatte Umfangsvermehrung ohne eindeutig erkennbare Läppchen (siehe Abbildung 1). Das Pankreas war ungefähr 20 x 8 x 8 cm groß, besaß eine hellgraue Farbe und war herdförmig mit dem Colon verwachsen. Die Konsistenz des Pankreas war hochgradig verfestigt und

derb. An der Schnittfläche des Pankreas konnte man erkennen, dass die Läppchenstruktur abschnittsweise noch erhalten war. Die Läppchen wurden jedoch durch hellgraue Bindegewebssepten getrennt und das Pankreas war abschnittsweise von multiplen, verschieden großen Hohlräumen durchsetzt (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 1:** Feste, glatte Umfangsvermehrung ohne eindeutig erkennbare Läppchen



**Abbildung 2:** Schnittflächen: Läppchen getrennt durch hellgraue Bindegewebssepten, abschnittsweise durchsetzt von Hohlräumen

Das peripankreatische Fettgewebe eines 3-jährigen männlichen Friesen (S84/12) erschien ödematös.

Am Pankreas eines 16,5 Jahre alten weiblichen Knabstruppers (S18/10) war eine Zyste, deren Durchmesser ungefähr 2 cm betrug.

### 4.3 Mikroskopische Befunde der Pankreata

Alle 148 Pankreata wurden im Rahmen dieser Arbeit mikroskopisch untersucht. Die dabei beobachteten mikroskopischen Befunde werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

#### 4.3.1 Autolysegrad

Der Autolysegrad wurde nur mikroskopisch beurteilt. Von den insgesamt 148 Pankreata erhielten 49 Pankreata (33 %) die Bewertung frisch (Werte: 0 - 0,50), 31 Pankreata (21 %) wurden als geringgradig autolytisch (Werte: 0,51 - 1,50), 28 Pankreata (19 %) als mittelgradig autolytisch (Werte: 1,51 - 2,50) und sechs Pankreata (4 %) als hochgradig autolytisch (Werte:  $\geq 2,51$ ) eingestuft. Insgesamt 34 Pankreata (23 %) konnten aufgrund ihrer Fäulnis (F) nur eingeschränkt beurteilt werden. Die Anzahl der Pankreata bezüglich der verschiedenen Autolysegrade ist in Tabelle 9 dargestellt.

Autolysegrad	frisch	geringgradig	mittelgradig	hochgradig	Fäulnis
Anzahl der Pankreata	49	31	28	6	34

**Tabelle 9:** Anzahl der Pankreata in Abhängigkeit vom Autolysegrad

Bei 30 der 148 Pankreata (20 %) wurden Fäulnisemphyseme und bei fünf Pankreata (3 %) Fäulnisbakterien festgestellt. Von den 30 Pankreata mit Fäulnisemphysemen waren 28 Pankreata (93 %) wegen Fäulnis (F) nur eingeschränkt beurteilbar (3 Pankreata (11 %) mit sehr geringgradig, 12 Pankreata (43 %) mit geringgradig, 12 Pankreata (43 %) mit mittelgradig und ein Pankreas (3 %) mit hochgradig ausgebildeten Fäulnisemphysemen). Ein Pankreas mit Fäulnisemphysemen (3 %) war mittelgradig und ein Pankreas mit Fäulnisemphysemen (3 %) war hochgradig autolytisch (beide Pankreata mit geringgradig ausgebildeten Fäulnisemphysemen). Von den fünf Pankreata mit Fäulnisbakterien waren zwei Pankreata (40 %) wegen Fäulnis (F) nur ein-

geschränkt beurteilbar (ein Pankreas (50 %) mit sehr geringgradiger Infiltration von Fäulnisbakterien, ein Pankreas (50 %) mit mittelgradiger Infiltration von Fäulnisbakterien). Die restlichen drei Pankreata (60 %) mit Fäulnisbakterien waren mittelgradig autolytisch (ein Pankreas (33 %) mit sehr geringgradiger, ein Pankreas (33 %) mit geringgradiger und ein Pankreas (33 %) mit mittelgradiger Infiltration von Fäulnisbakterien) (siehe Tabelle 10).

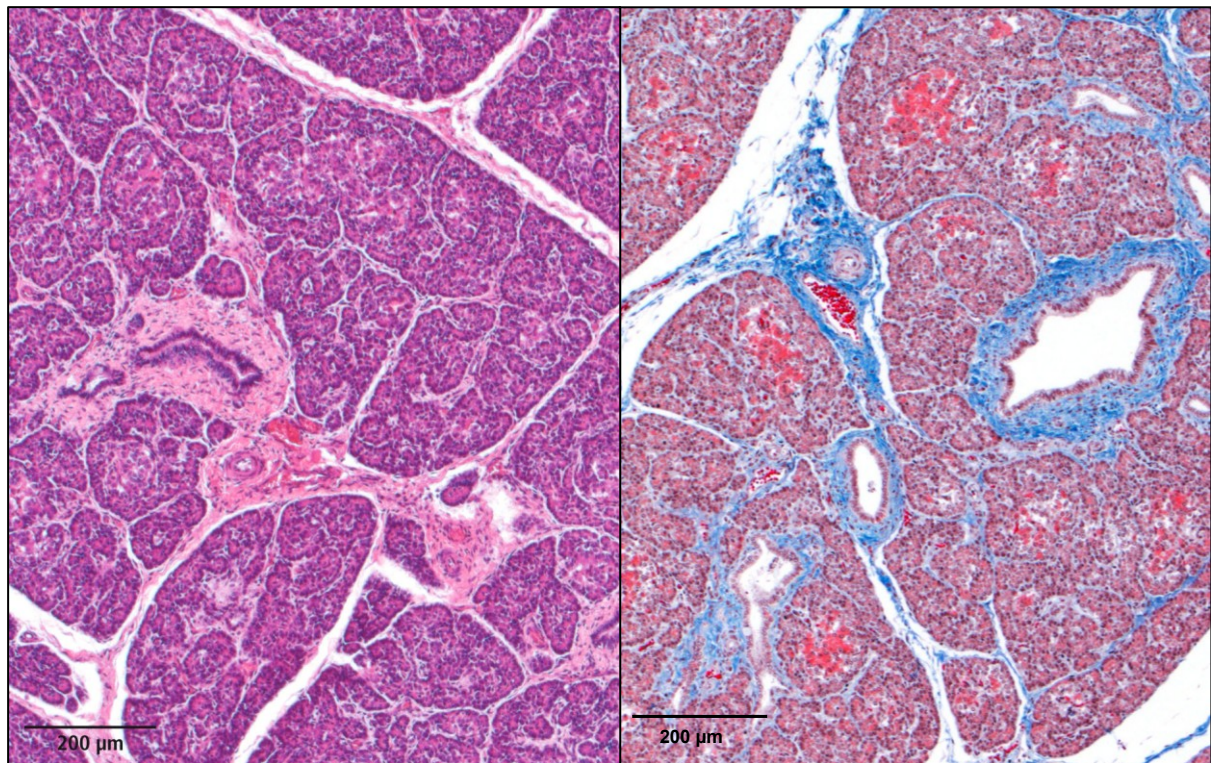
Ausmaß der Fäulnisemphyseme/-bakterien \ Autolysegrad	mittelgradig	hochgradig	Fäulnis
sehr geringgradig ausgebildete Fäulnisemphyseme	0	0	3
geringgradig ausgebildete Fäulnisemphyseme	1	1	12
mittelgradig ausgebildete Fäulnisemphyseme	0	0	12
hochgradig ausgebildete Fäulnisemphyseme	0	0	1
sehr geringgradige Infiltration von Fäulnisbakterien	1	0	1
geringgradige Infiltration von Fäulnisbakterien	1	0	0
mittelgradige Infiltration von Fäulnisbakterien	1	0	1

**Tabelle 10:** Anzahl der Pankreata mit unterschiedlichem Ausmaß an Fäulnisemphysemen/-bakterien in Abhängigkeit vom Autolysegrad

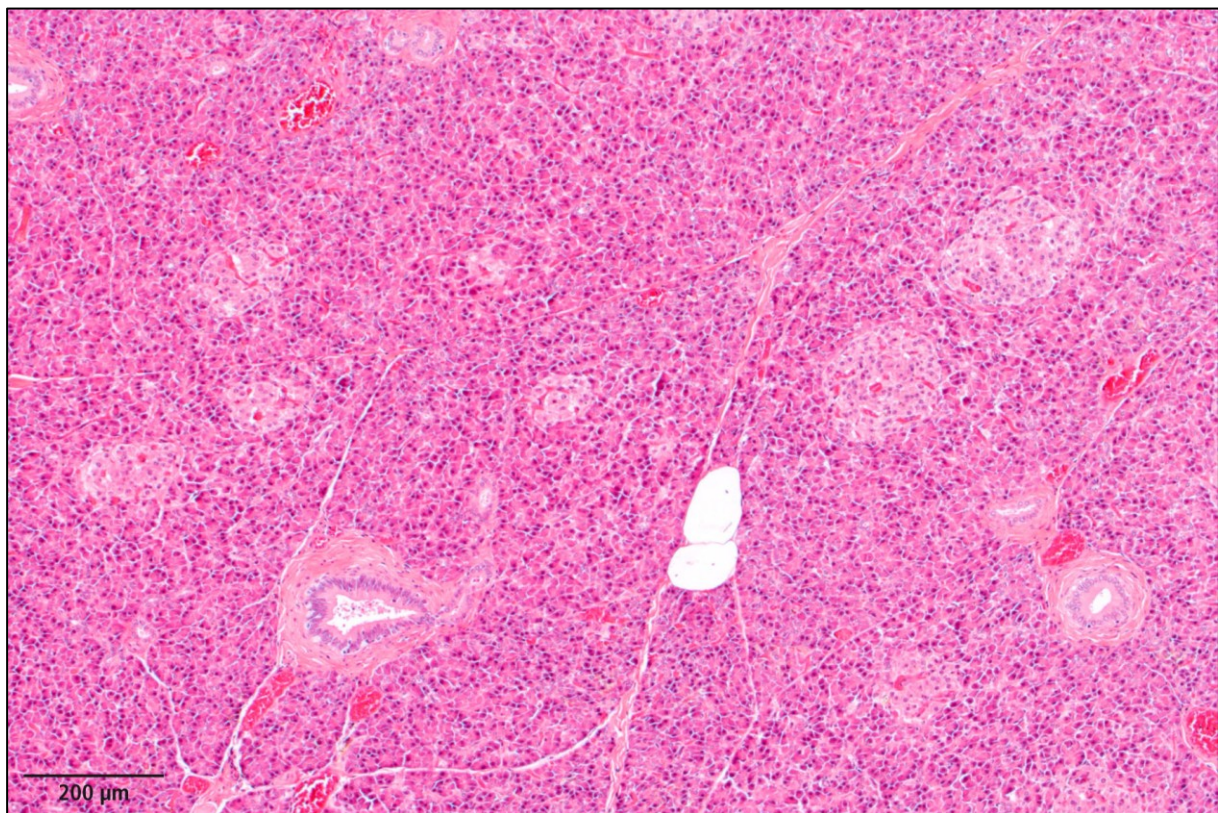
#### 4.3.2 Pankreas bei Fohlen

Die insgesamt 148 Pankreata umfassten 15 Pankreata von Fohlen. Diese Pankreata hatten im Vergleich zu Pankreata adulter Pferde noch ein anderes histologisches Bild. Die Läppchen der Fohlenpankreata waren kleiner und das Bindegewebe war im gesamten Pankreas noch vermehrt ausgebildet. Die Interstitien stellten sich somit verbreitert dar, und die Azini, die zum Teil von Bindegewebe umgeben waren, lagen weiter auseinander (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4).





**Abbildung 3: Pankreas eines 0 Tage alten Fohlens (links: HE; rechts: Masson-Trichrom)**



**Abbildung 4: Pankreas eines 11 Jahre alten Pferdes (HE)**

### 4.3.3 Pathohistologische Befunde der Pankreata

Es wurden alle 148 Pankreata mikroskopisch auf pathohistologische Veränderungen untersucht. Drei Pankreata von Fohlen (S378/12, 673/12 und 486/13) und vier von ausgewachsenen Pferden (S483/11, 896/12, 397/13 und 862/13) waren ohne besonderen Befund (o.b.B.). Die Befunde der restlichen 141 Pankreata werden in den nachfolgenden Abschnitten aufgeführt. Die pathohistologischen Befunde werden in Kreislaufstörungen, Stoffwechselstörungen, Entzündungen und Tumore eingeteilt. Bei den einzelnen pathologischen Veränderungen werden nur auffällige Alters-, Geschlechter-, Gewichts- und Rassenverteilungen aufgezeigt.

#### 4.3.3.1 Kreislaufstörungen

In den nachfolgenden Abschnitten werden alle beobachteten pathohistologischen Befunde beschrieben, die zu den Kreislaufstörungen zählen. Dazu gehören Blutungen, Hyperämie und Ödeme.

##### 4.3.3.1.1 Blutungen

Es wurden im peripankreatischen Bindegewebe, im peripankreatischen Fettgewebe, im Interstitium, im Parenchym und in den Lumina der Pankreasgänge Blutungen festgestellt. Bei zwei Pankreata wurde eine intrapankreatische „Blutseebildung“ beobachtet, sodass die Blutungen keiner konkreten Lokalisation zugeordnet werden konnten.

##### *Peripankreatische Blutungen*

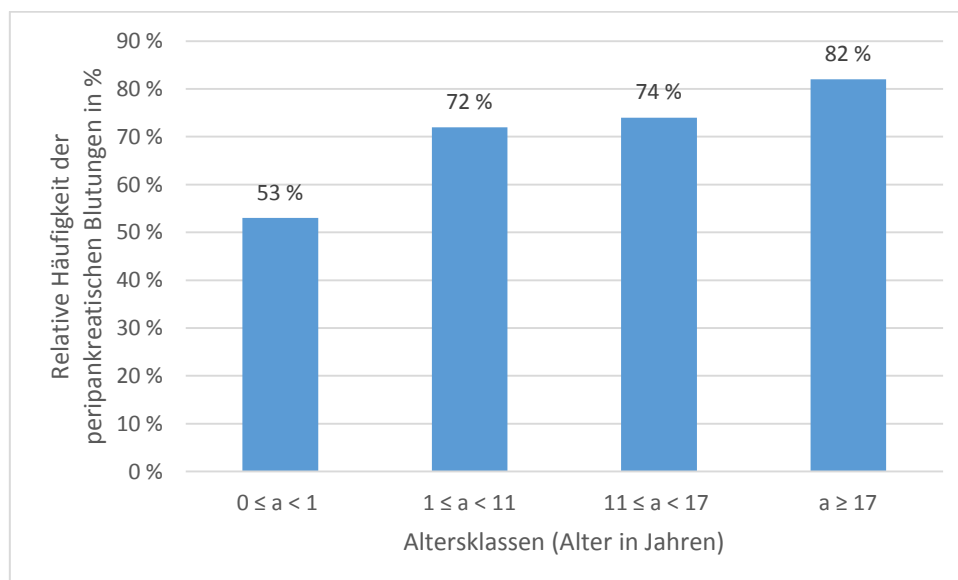
110 der 148 Pankreata (74 %) wiesen fokale bzw. multifokale peripankreatische Blutungen auf. Bezogen auf die 110 Pankreata traten bei 14 % der Pankreata (n = 15) sehr geringgradige fokale bzw. multifokale, bei 72 % der Pankreata (n = 79, bei S254/10 siehe auch makroskopische Befunde Abschnitt 4.2) geringgradige fokale bzw. multifokale und bei 15 % der Pankreata (n = 16) mittelgradige multifokale peripankreatische Blutungen auf.

Bei 8 % der Pferde (9 von 110) mit peripankreatischen Blutungen wurde im Gesamtgutachten eine Infektion mit Viren bzw. Bakterien festgestellt. 23 % der Pferde (25 von 110) mit peripankreatischen Blutungen wiesen Entzündungen in verschiedenen Organen und Geweben auf. Bei 2 % der Pferde (2 von 110) mit peripankreatischen Blutungen wurde eine Intoxikation diagnostiziert. Davon wies ein Pferd



(S274/11) eine Vergiftung mit Monensin auf, was zu einem Herz-/Kreislaufversagen führte, und das weitere Pferd (S412/09) eine Vergiftung mit Liguster und Oleander. Bei 14 % der Pferde (15 von 110) mit peripankreatischen Blutungen wurden Herz-/Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen festgestellt. Insgesamt 25 % der Pferde (27 von 110) mit peripankreatischen Blutungen wiesen Tumore in verschiedenen Organen auf. Bei 6 % der Pferde (7 von 110) mit peripankreatischen Blutungen wurde ein Parasitenbefall in verschiedenen Organen diagnostiziert. Ein Fohlen (S457/13) mit peripankreatischen Blutungen erlitt bei der Geburt ein Trauma, wodurch auch Unterhautblutungen entstanden. Bei den restlichen 38 % der Pferde (42 von 110) war das Gesamtgutachten bezogen auf die peripankreatischen Blutungen unauffällig.

In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr traten bei 53 % der Pferde ( $n = 8$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 72 % der Pferde ( $n = 28$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 74 % der Pferde ( $n = 31$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 82 % der Pferde ( $n = 42$ ) peripankreatische Blutungen auf. Von einem Pferd war das Alter nicht bekannt, dieses Pferd wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. In Abbildung 5 ist die relative Häufigkeit der peripankreatischen Blutungen in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 5:** Relative Häufigkeit der peripankreatischen Blutungen in den einzelnen Altersklassen

In Tabelle 11 ist die Geschlechterverteilung innerhalb der Pferde mit peripankreatischen Blutungen dargestellt.

Geschlechterverteilung innerhalb der Pferde mit peripankreatischen Blutungen			
alle Pferde	weiblich	männlich	männlich kastriert
74 %	76 %	57 %	81 %

**Tabelle 11:** Relative Häufigkeit der peripankreatischen Blutungen nach Geschlecht

#### *Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe*

Bei drei von 148 Pferden (2 %) wurden geringgradige fokale bzw. multifokale Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe festgestellt. Zu diesen Pferden gehörte ein 21-jähriger weiblicher Traber (S546/10) mit Magenulzera, hochgradiger Arthrose der rechten Hintergliedmaße und präzirrhotischem Zustand der Leber. Der Traber wies zusätzlich peripankreatische und interstitielle Blutungen und eine interstitielle Hyperämie auf. Bei einem 8 Jahre alten weiblichen Pferd (S37/13) unbekannter Rasse mit Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe wurde eine multifokale cervicale Diskopathie mit Bandscheibenprotrusion C7-T1 und eine chronische fokale Kompressionsmyelopathie C7-T1 diagnostiziert. Das dritte Pferd war ein 21 Jahre alter männlich kastrierter Isländer (S67/13), der an einer geringgradigen altersassoziierten Leukomyelopathie litt und dessen Leber von Strongylidenlarven befallen war. Auffällig waren bei dem letzten Pferd, dass viele Kreislaufstörungen in unterschiedlichen Lokalisationen auftraten. Außer den geringgradigen multifokalen Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe wurden sehr geringgradige multifokale peripankreatische Blutungen, geringgradige multifokale Blutungen im Interstitium sowie eine geringgradige Hyperämie in mehreren Inseln, im Interstitium und im Parenchym beobachtet.

Der Mittelwert des Alters von allen untersuchten Pferden lag bei 13,2 Jahren. Der Mittelwert der Pferde mit Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe lag mit 16,7 Jahren deutlich darüber.

#### *Interstitielle Blutungen*

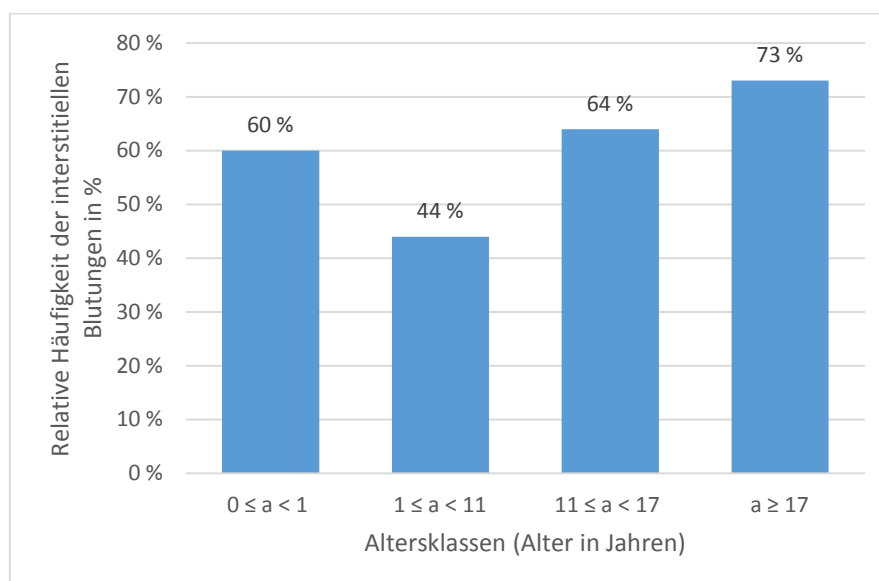
Insgesamt 91 von 148 Pferden (61 %) wiesen interstitielle Blutungen auf. Bezogen auf die 91 Pankreata dieser Pferde traten bei 34 % der Pferde (n = 31) (bei S627/12 siehe auch makroskopischer Befund, Abschnitt 4.2) sehr geringgradige fokale bzw.



multifokale, bei 62 % der Pferde ( $n = 56$ ) geringgradige fokale bzw. multifokale und bei 4 % der Pferde ( $n = 4$ ) mittelgradige multifokale bzw. diffuse bzw. teils ausgedehnte interstitielle Blutungen auf.

Bei 8 % der Pferde (7 von 91) mit interstitiellen Blutungen wurden im Gesamtgutachten Infektionen mit Viren bzw. Bakterien festgestellt. Insgesamt 27 % der Pferde (25 von 91) mit interstitiellen Blutungen wiesen eine Entzündung von verschiedenen Organen bzw. Geweben auf. Bei 25 % der Pferde (23 von 91) mit interstitiellen Blutungen wurden Tumore in verschiedenen Organen und bei 5 % der Pferde (5 von 91) mit interstitiellen Blutungen wurde ein Parasitenbefall in verschiedenen Organen diagnostiziert. Bei 16 % der Pferde (15 von 91) mit interstitiellen Blutungen wurden Herz-/Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen festgestellt. Bei den restlichen 33 % der Pferde (30 von 91) war das Gesamtgutachten bezogen auf die interstitiellen Blutungen nicht auffällig.

In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr wurden bei 60 % der Pferde ( $n = 9$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 44 % der Pferde ( $n = 17$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 64 % der Pferde ( $n = 27$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 73 % der Pferde ( $n = 37$ ) interstitielle Blutungen festgestellt. Bei einem Pferd war das Alter unbekannt, dieses Pferd wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. In Abbildung 6 ist die relative Häufigkeit der interstitiellen Blutungen in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 6:** Relative Häufigkeit der interstitiellen Blutungen in den einzelnen Altersklassen

Die relative Häufigkeit der interstitiellen Blutungen aller untersuchten Pferde liegt bei 61 %. Alle sechs Pferde der Rasse der Traber waren von den interstitiellen Blutungen betroffen.

Die Geschlechterverteilung innerhalb der Pferde mit interstitiellen Blutungen ist in Tabelle 12 dargestellt.

Geschlechterverteilung innerhalb der Pferde mit interstitiellen Blutungen			
alle Pferde	weiblich	männlich	männlich kastriert
61 %	68 %	39 %	65 %

**Tabelle 12:** Relative Häufigkeit der interstitiellen Blutungen nach Geschlecht

### *Parenchymatöse Blutungen*

Parenchymatöse Blutungen konnten bei drei von 148 Pferden (2 %) beobachtet werden. Bezogen auf die drei Pankreata traten bei 33 % der Pankreata (n = 1) sehr geringgradige fokale, bei 33 % der Pankreata (n = 1) geringgradige fokale bzw. multifokale und bei 33 % der Pankreata (n = 1) mittelgradige multifokale parenchymatöse Blutungen auf. Dabei handelte es sich bei den sehr geringgradigen parenchymatösen Blutungen um ein männlich kastriertes 18 Jahre altes Warmblut (S220/10) mit malignem Lymphom. Bei den zwei Pankreata mit geringgradigen parenchymatösen Blutungen handelte es sich einmal um ein weibliches 20-jähriges Warmblut (S 197/11) mit Hufrehe an beiden Hintergliedmaßen, mit Cushing und mit einer Nervenzelldegeneration in der Großhirnrinde. Das andere Pferd war ein weibliches 16 Jahre altes Arabisches Vollblut (S519/11) mit hochgradiger diffus-eitriger Zystitis und fokaler neuroaxonaler Dystrophie.

Das Durchschnittsalter der drei Pferde mit parenchymatösen Blutungen lag bei 18 Jahren und somit deutlich über dem Durchschnitt aller Pferde (13,1 Jahre).

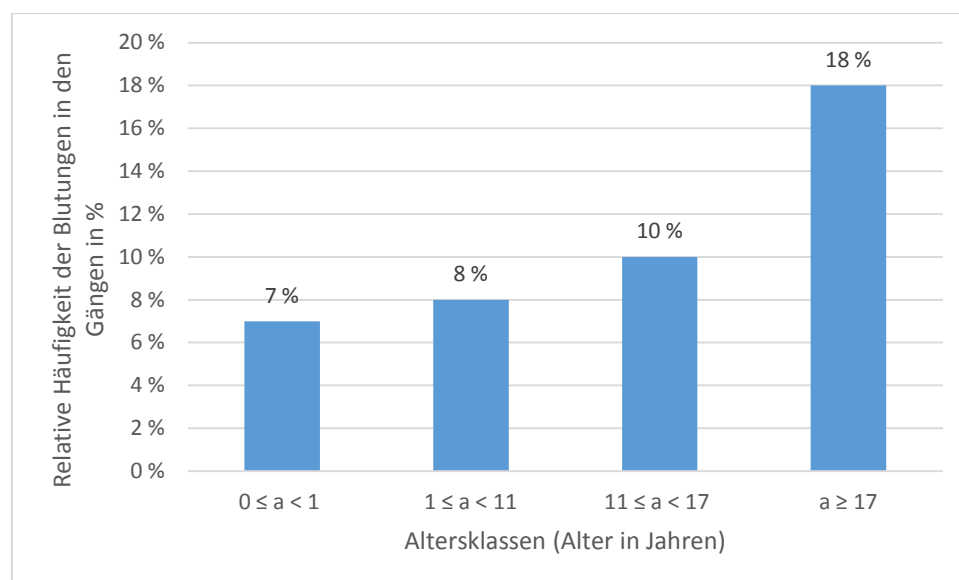
### *Blutungen in Gängen des Pankreas*

Blutungen konnten bei 17 der 148 Pferde (11 %) in den Pankreasgängen nachgewiesen werden. Bezogen auf die 17 Pankreata wiesen 59 % der Pankreata (n = 10) sehr geringgradige und 41 % der Pankreata (n = 7) geringgradige Blutungen in mehreren Gängen auf.

Bei 29 % der Pferde (5 von 17) mit Blutungen in Gängen sind im Gesamtgutachten Entzündungen in verschiedenen Lokalisationen bzw. Organen, bei 12 % der Pferde

(2 von 17) eine Virusinfektion, bei 6 % der Pferde (1 von 17) ein Parasitenbefall, bei 29 % der Pferde (5 von 17) Tumore bzw. Tumormetastasen in verschiedenen Organen und bei 12 % der Pferde (2 von 17) Herz-/Kreislaufstörungen festgestellt worden. Bei den restlichen 41 % der Pferde (7 von 17) war das Gesamtgutachten bezogen auf die Blutungen in den Gängen nicht auffällig.

In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr wurden bei 7 % der Pferde ( $n = 1$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 8 % der Pferde ( $n = 3$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 10 % der Pferde ( $n = 4$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 18 % der Pferde ( $n = 9$ ) Blutungen in mehreren Gängen des Pankreas gefunden. In Abbildung 7 ist die relative Häufigkeit der Pferde mit Blutungen in den Pankreasgängen in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 7:** Relative Häufigkeit der Blutungen in den Gängen in den einzelnen Altersklassen

Die relative Häufigkeit der Blutungen in mehreren Gängen des Pankreas aller untersuchten Pferde liegt bei 11 %. Die Rasse der Ponies war mit 21 % ( $n = 6$ ) und die der Kaltblüter mit 25 % ( $n = 2$ ) von den Blutungen in den Gängen betroffen.

### *Blutseebildung*

Es konnte bei zwei der 148 Pankreata (1 %) geringgradige herdförmige Blutungen beobachtet werden, die keiner bestimmten Lokalisation zugeordnet werden konnten, da sie großflächige „Blutseen“ bildeten. Dabei handelte es sich um ein männlich kastriertes 20 Jahre altes Französisches Warmblut (S642/09) mit einem Tumor kranial an der linken Niere und um ein weibliches 17 Jahre altes Pferd der Rasse Appaloosa (S655/10) mit beidseitigem Glaukom. Bei beiden Tieren traten zusätzlich

peripankreatische und interstitielle Blutungen und bei einem Pferd noch zusätzlich eine interstitielle Hyperämie auf. Jedoch konnten sonst keine weiteren pathologischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit der Blutseebildung stehen, festgestellt werden.

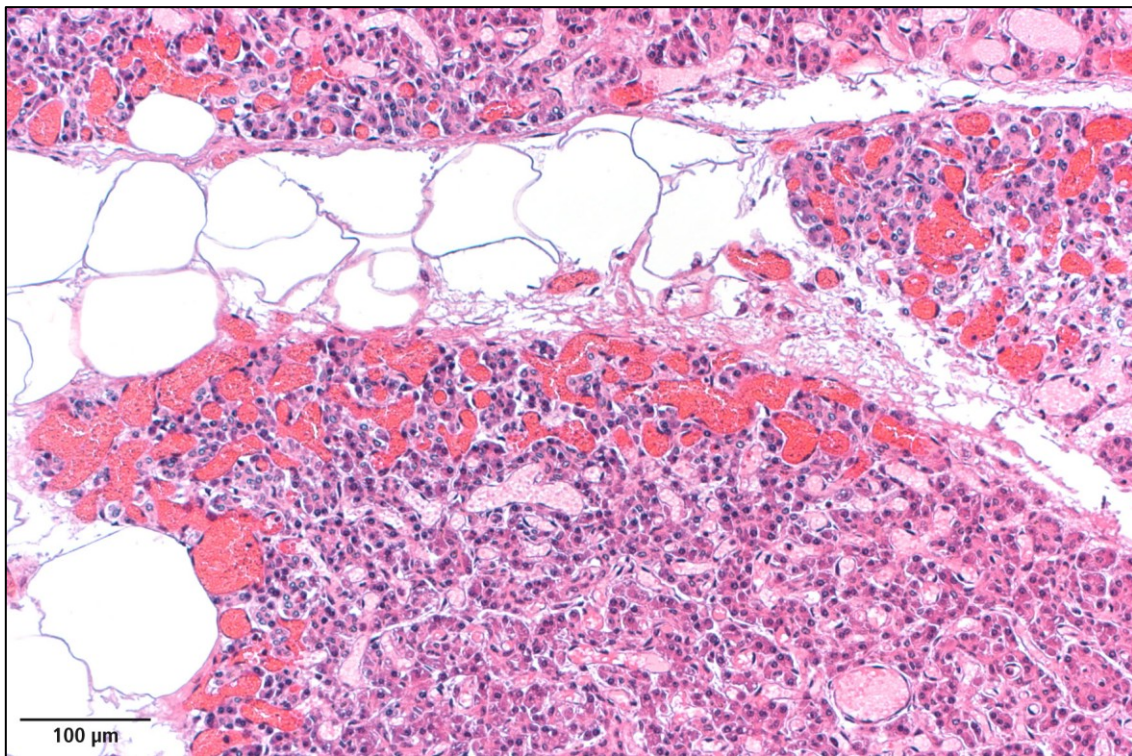
#### **4.3.3.1.2 Hyperämie**

Eine verstärkte Durchblutung der Gefäße (Hyperämie) konnte bei mehreren untersuchten Pankreata im Interstitium, im Parenchym und in den Inseln beobachtet werden. Es wurde zusätzlich zur Hyperämie bei zwei Pferden eine deutliche Dilatation der Kapillaren festgestellt. Im Abschnitt 4.3.3.4.1 wird außerdem eine geringgradige Hyperämie im bindegewebigen Stroma eines metastasierenden malignen Melanoms und im Abschnitt 4.3.3.4.2 eine mittelgradige Hyperämie im Stroma eines Insulinoms aufgeführt.

##### *Interstitielle Hyperämie*

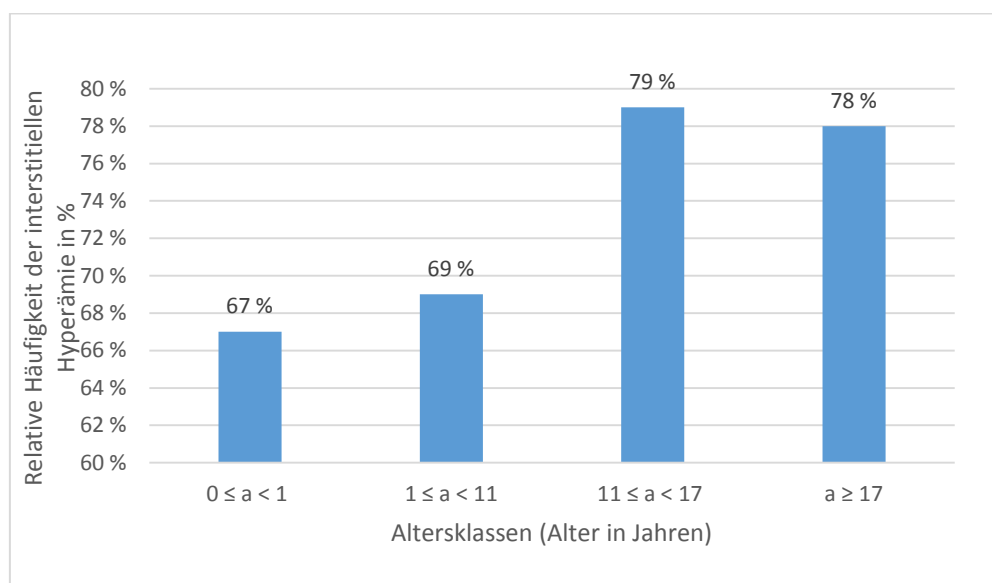
110 Pankreata der 148 Pferde (74 %) wiesen interstitielle Hyperämien auf. Bezogen auf die 110 Pankreata konnte bei 6 % der Pankreata (n = 7) eine sehr geringgradige, bei 47 % der Pankreata (n = 52) eine geringgradige, bei 45 % der Pankreata (n = 50) eine mittelgradige und bei 1 % der Pankreata (n = 1) eine hochgradige interstitielle Hyperämie festgestellt werden.

Bei zwei der 110 betroffenen Pferde (2 %) konnte zusätzlich zur interstitiellen Hyperämie eine Dilatation der Kapillaren in der Läppchenperipherie beobachtet werden (siehe Abbildung 8). Dabei handelte es sich bei einem weiblichen 12 Jahre alten Isländer (S190/12), der an einer nekrotischen Enteritis und Peritonitis litt, um eine ungleichmäßige hochgradige multifokale interstitielle Hyperämie und Dilatation der Kapillaren in der Läppchenperipherie. Das andere weibliche 19 Jahre alte Vollblut (S627/12) wies hochgradige diffuse Lungeneinblutungen und eine Kardiomyopathie auf und starb durch Herz-/Kreislaufversagen. Bei ihr wurden eine geringgradige multifokale interstitielle Hyperämie und Dilatation der Kapillaren beobachtet.



**Abbildung 8:** Interstitielle Hyperämie und Dilatation der Kapillaren in der Läppchenperipherie (HE)

In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr wiesen 67 % der Pferde ( $n = 10$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre 69 % der Pferde ( $n = 27$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre 79 % der Pferde ( $n = 33$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre 78 % der Pferde ( $n = 40$ ) eine interstitielle Hyperämie auf. In Abbildung 9 ist die relative Häufigkeit der interstitiellen Hyperämie in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 9:** Relative Häufigkeit der interstitiellen Hyperämie in den einzelnen Altersklassen



Die relative Häufigkeit der interstitiellen Hyperämie aller untersuchten Pferde liegt bei 74 %. Die Rasse der Ponys war mit 90 % ( $n = 26$ ) von einer interstitiellen Hyperämie betroffen.

#### *Parenchymatöse Hyperämie*

Das Pankreas eines männlich kastrierten 21-jährigen Isländers (S67/13) wies eine geringgradige parenchymatöse Hyperämie auf. Der Isländer litt außerdem an einem Strongylidenbefall der Leber und an einer geringgradigen altersassoziierten Leukomyelopathie. Des Weiteren traten bei ihm außer der parenchymatösen Hyperämie noch peripankreatische und interstitielle Blutungen sowie Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe und eine Hyperämie in mehreren Inseln und im Interstitium auf.

#### *Hyperämie in den Inseln*

Bei 55 der 148 Pankreata (37 %) wurde eine Hyperämie in mehreren Inseln beobachtet (siehe Abbildung 10). Bezogen auf die 55 Pankreata konnte bei 7 % der Pankreata ( $n = 4$ ) eine sehr geringgradige, bei 75 % der Pankreata ( $n = 41$ ) eine geringgradige und bei 18 % der Pankreata ( $n = 10$ ) eine mittelgradige Hyperämie in mehreren Inseln nachgewiesen werden. Außer bei drei Pferden wurde bei allen anderen Pferden auch eine interstitielle Hyperämie festgestellt.

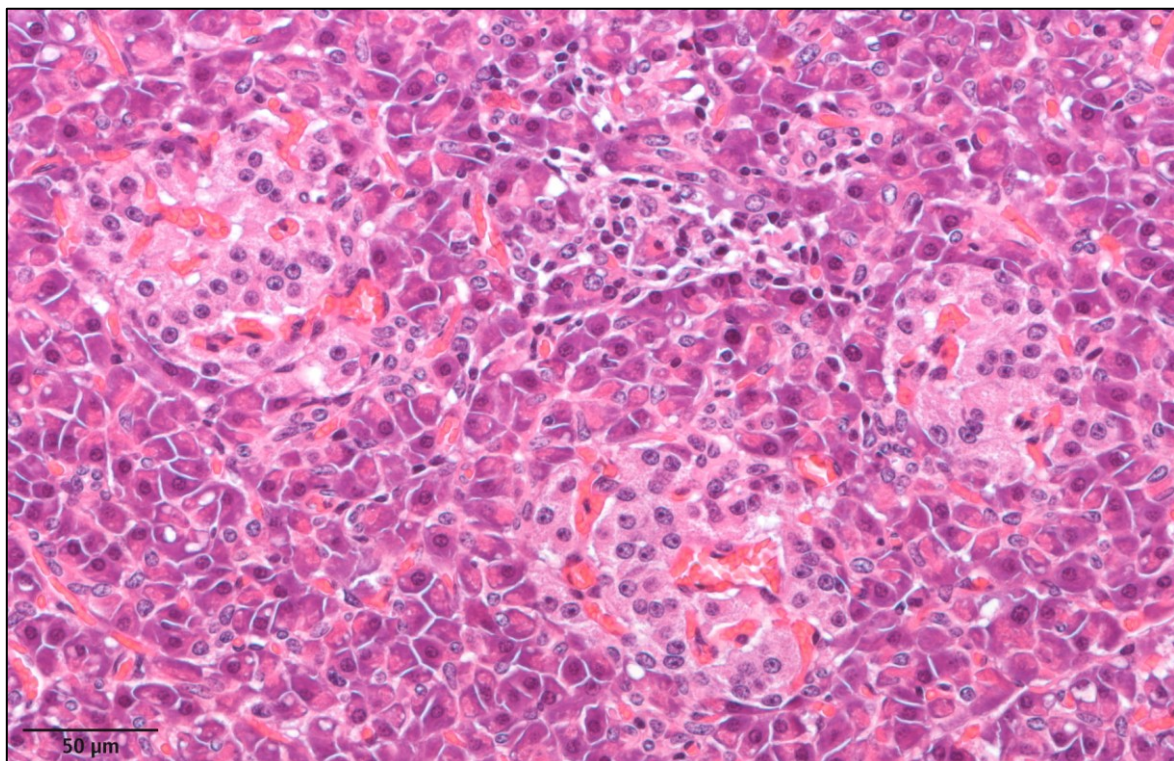
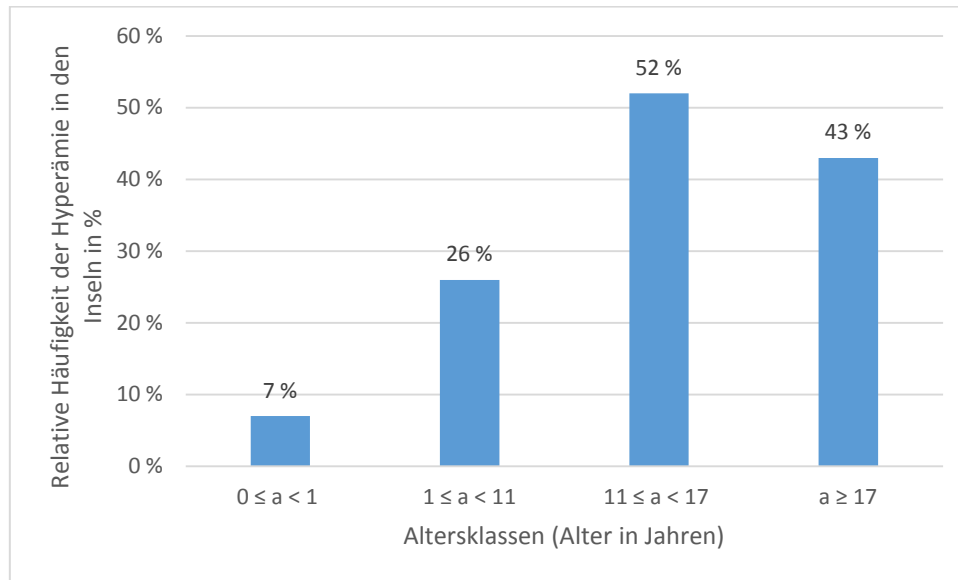


Abbildung 10: Hyperämie in den Inseln (HE)

In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr trat bei 7 % der Pferde ( $n = 1$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 26 % der Pferde ( $n = 10$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 52 % der Pferde ( $n = 22$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 43 % der Pferde ( $n = 22$ ) eine Hyperämie in mehreren Inseln auf. In Abbildung 11 ist die relative Häufigkeit der Hyperämie in mehreren Inseln in den Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 11: Relative Häufigkeit der Hyperämie in den Inseln in den einzelnen Altersklassen**

Die relative Häufigkeit der Hyperämie in mehreren Inseln aller untersuchten Pferde lag bei 37 %. Die Rasse der Quarter Horses war mit 57 % ( $n = 4$ ) von der Hyperämie in mehreren Inseln betroffen.

#### 4.3.3.1.3 Ödeme

Flüssigkeitsansammlungen im Interstitium des Pankreas (Ödeme) wurden nur bei einem Pferd festgestellt. Dabei handelte es sich um ein 24-jähriges weibliches Kaltblut-Mix (S87/12) mit einem Mamma-Adenokarzinom, das in Lunge, Leber, Skelettmuskulatur, Bauchfell und Lymphknoten metastasierte. Das Pferd wies sehr geringgradige multifokale interstitielle Ödeme auf.

#### 4.3.3.2 Stoffwechselstörungen

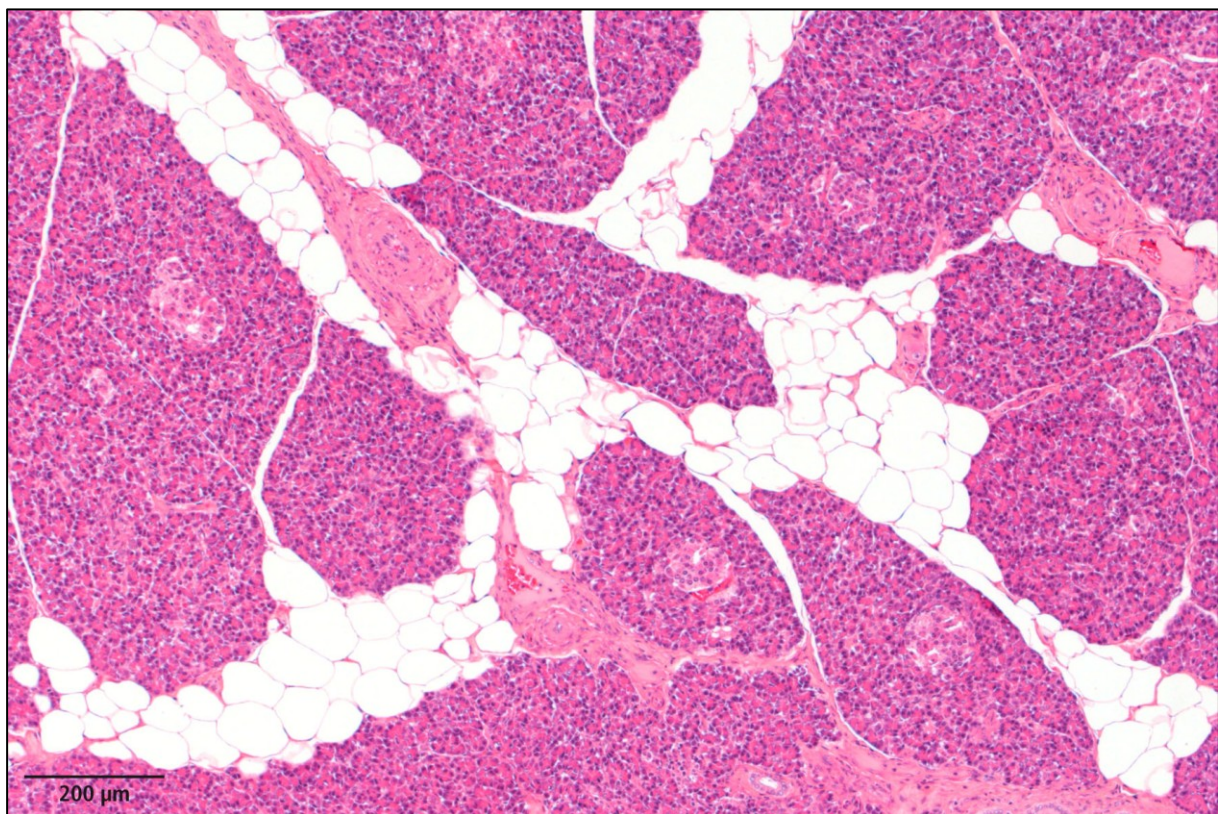
Zu den beobachteten pathohistologischen Veränderungen der Stoffwechselstörungen zählen die Lipomatose, die Nekrosen des Fettgewebes und die Verkalkungen. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Befunde dieser Stoffwechselstörungen beschrieben.



#### 4.3.3.2.1 Lipomatose

Die Einlagerung von Fettgewebe in das Interstitium des Pankreas wird als Lipomatose bezeichnet. Intrapankreatisches Fettgewebe unterschiedlichen Ausmaßes wurde in allen Altersklassen beobachtet. Es trat entweder fokal, multifokal oder diffus im Interstitium auf.

Bei 80 der 148 Pankreata (54 %) wurde intrapankreatisches Fettgewebe festgestellt (siehe Abbildung 12). Bezogen auf die 80 Pankreata wurden bei 44 % der Pankreata (n = 35) sehr geringgradiges, bei 46 % der Pankreata (n = 37) geringgradiges, bei 9 % der Pankreata (n = 7) mittelgradiges und bei 1 % der Pankreata (n = 1) hochgradiges intrapankreatisches Fettgewebe beobachtet. Drei der 80 Pankreata (4 %) wiesen neben der Lipomatose eine chronisch-fibrosierende Pankreatitis, sechs der 80 Pankreata (8 %) eine Pankreatitis auf.



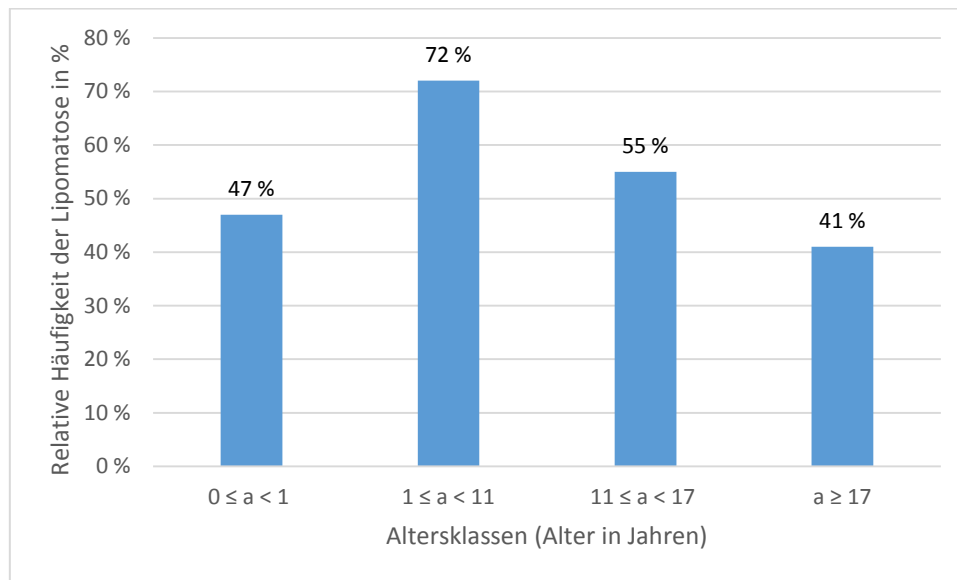
**Abbildung 12: Lipomatose (HE)**

Bei 15 der 80 Pferde (19 %) mit Lipomatose wurde eine Adipositas beobachtet. Das Körpergewicht dieser Pferde wich geringgradig bis mittelgradig von dem durchschnittlichen Körpergewicht der jeweiligen Rasse ab.

In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr wurde bei 47 % der Pferde (n = 7), in der Alters-



klasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 72 % der Pferde ( $n = 28$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 55 % der Pferde ( $n = 23$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 41 % der Pferde ( $n = 21$ ) Lipomatose festgestellt. Bei einem Pferd war das Alter nicht bekannt, und es wurde deshalb in der Auswertung nicht berücksichtigt. In Abbildung 13 ist die relative Häufigkeit der Lipomatose in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 13: Relative Häufigkeit der Lipomatose in den einzelnen Altersklassen**

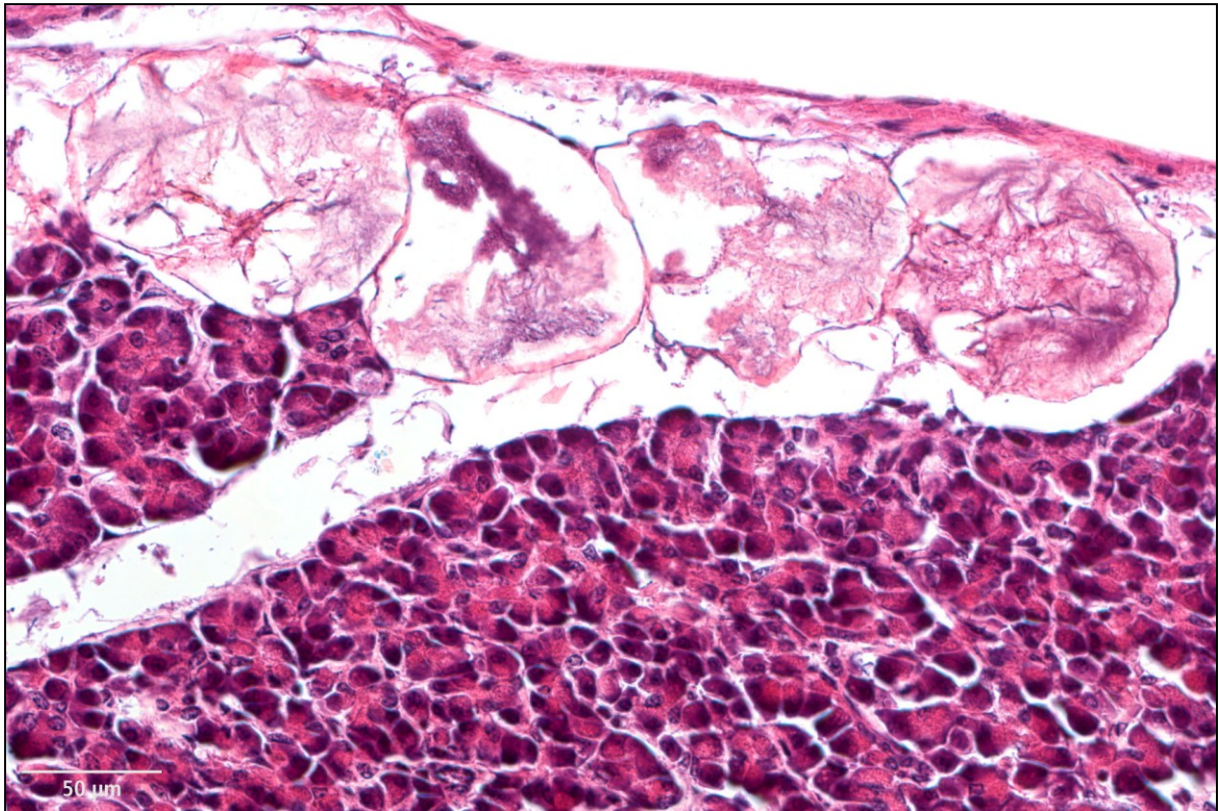
Die relative Häufigkeit der Lipomatose aller untersuchten Pferde beträgt 54 %. Die Rasse der Quarter Horses war mit 71 % ( $n = 5$ ), die der Kaltblüter mit 75 % ( $n = 6$ ) von der Lipomatose betroffen.

#### 4.3.3.2 Nekrose

Der Untergang bzw. die Zerstörung von Zellen (Nekrose) wurde bei den untersuchten Pankreata im peripankreatischen und im intrapankreatischen Fettgewebe sowie im Parenchym im Zusammenhang mit einem malignen Lymphom (siehe Abschnitt 4.3.3.4.1) beobachtet. In den nachfolgenden Absätzen werden nur die peri- und intrapankreatischen Fettgewebsnekrosen aufgeführt.

##### *Peripankreatische Fettgewebsnekrosen*

Bei 15 der 148 Pankreata (10 %) wurden Nekrosen des peripankreatischen Fettgewebes festgestellt (siehe Abbildung 14). Bezogen auf die 15 Pankreata traten bei 60 % der Pankreata ( $n = 9$ ) sehr geringgradige fokale bzw. multifokale und bei 40 % der Pankreata ( $n = 6$ ) geringgradige multifokale Nekrosen des peripankreatischen Fettgewebes auf.

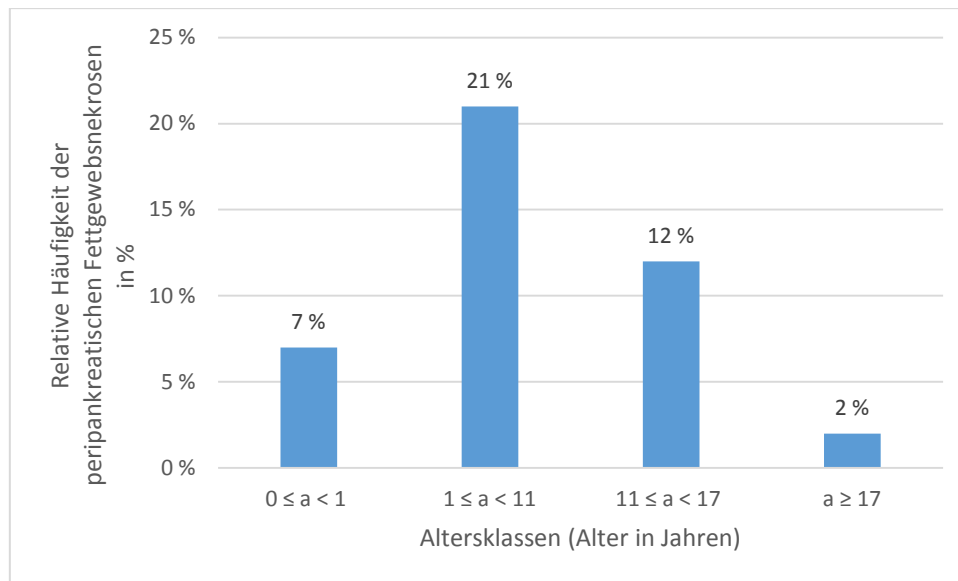


**Abbildung 14: Peripankreatische Fettgewebsnekrosen (HE)**

Zwei der Pankreata mit peripankreatischen Fettgewebsnekrosen (13 %) wiesen eine Pankreatitis auf. Bei allen anderen Pankreata mit peripankreatischer Fettgewebsnekrose wurde keine entzündliche Reaktion festgestellt.

Sieben Pankreata mit Nekrosen des peripankreatischen Fettgewebes fielen bei der Autolysebewertung in die Kategorie Fäulnis (F). Drei dieser Pankreata waren geringgradig, zwei mittelgradig und drei hochgradig autolytisch.

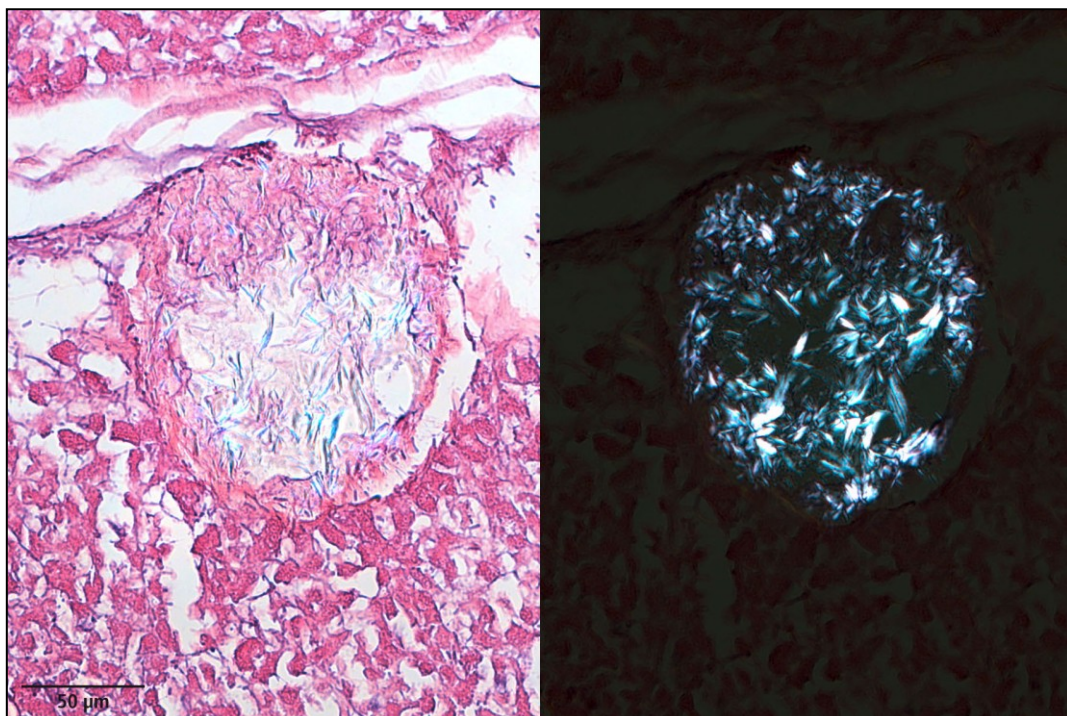
In der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahr wurden bei 7 % der Pferde ( $n = 1$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 21 % der Pferde ( $n = 8$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 12 % der Pferde ( $n = 5$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 2 % der Pferde ( $n = 1$ ) Nekrosen des peripankreatischen Fettgewebes festgestellt. In Abbildung 15 ist die relative Häufigkeit der peripankreatischen Fettgewebsnekrosen in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 15: Relative Häufigkeit der peripankreatischen Fettgewebsnekrosen in den einzelnen Altersklassen**

#### *Intrapankreatische Fettgewebsnekrosen*

Insgesamt 33 der 80 Pankreata mit Lipomatose (41 %) wiesen Nekrosen des intrapankreatischen Fettgewebes auf. Im polarisierten Licht waren die doppelbrechenden kristallinen Einschlüsse der Fettzellen zu erkennen (siehe Abbildung 16). Bezogen auf die 33 Pankreata traten bei 55 % der Pankreata ( $n = 18$ ) sehr geringgradige fokale bzw. multifokale und bei 45 % der Pankreata ( $n = 15$ ) geringgradige fokale bzw. multifokale Nekrosen des intrapankreatischen Fettgewebes auf.

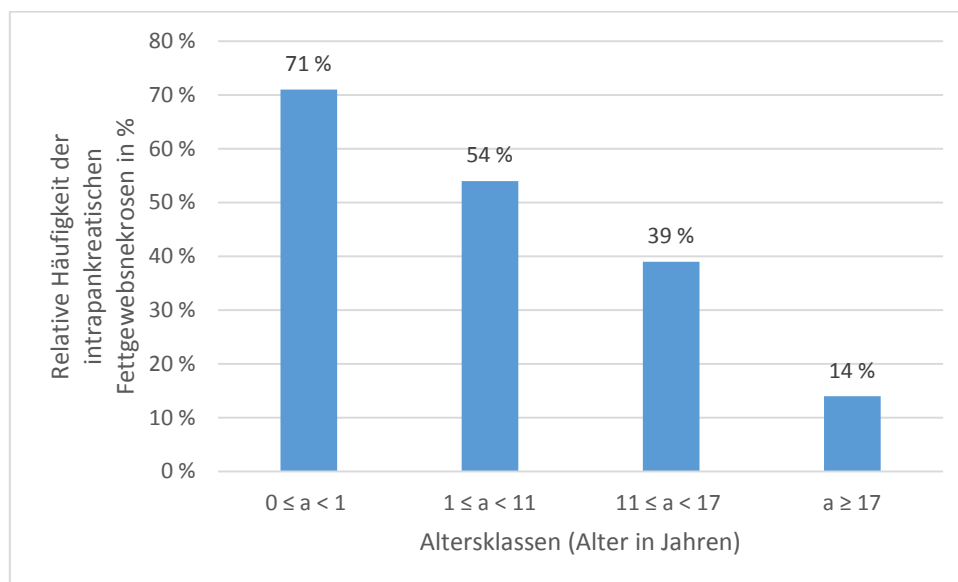


**Abbildung 16: Intrapankreatische Fettgewebsnekrose (links: HE; rechts: im polarisierten Licht)**

Bei drei der 33 Pankreata mit Nekrosen des intrapankreatischen Fettgewebes (9 %) wurde eine chronisch-fibrosierende Pankreatitis festgestellt. Bei weiteren vier der 33 Pankreata (12 %) wurde eine Pankreatitis diagnostiziert.

Bei der Auswertung der Autolyse waren bezogen auf die 33 Pankreata acht Pankreata (24 %) frisch (ohne Autolyse), sechs Pankreata (18 %) geringgradig, sieben Pankreata (21 %) mittelgradig und drei Pankreata (9 %) hochgradig autolytisch. Neun der 33 Pankreata (27 %) mit Nekrosen des intrapankreatischen Fettgewebes wurden in die Kategorie Fäulnis (F) eingeteilt.

Bei den Pferden mit Lipomatose traten in der Altersklasse  $0 \leq a < 1$  Jahre bei 71 % der Pferde ( $n = 5$ ), in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 54 % der Pferde ( $n = 15$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 39 % der Pferde ( $n = 9$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 14 % der Pferde ( $n = 3$ ) intrapankreatische Fettgewebnekrosen auf. Bei einem Pferd war das Alter nicht bekannt und es wurde daher nicht in die Auswertung mit einbezogen. In Abbildung 17 ist die relative Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebnekrosen in den verschiedenen Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 17: Relative Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebnekrosen in den einzelnen Altersklassen**

Die relative Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebnekrosen aller Pferde mit Lipomatose liegt bei 41 %. Die Rasse der Friesen war mit 78 % ( $n = 7$ ) von intrapankreatischen Fettgewebnekrosen betroffen.



In Tabelle 13 ist die Geschlechterverteilung der Pferde mit intrapankreatischen Fettgewebsnekrosen dargestellt.

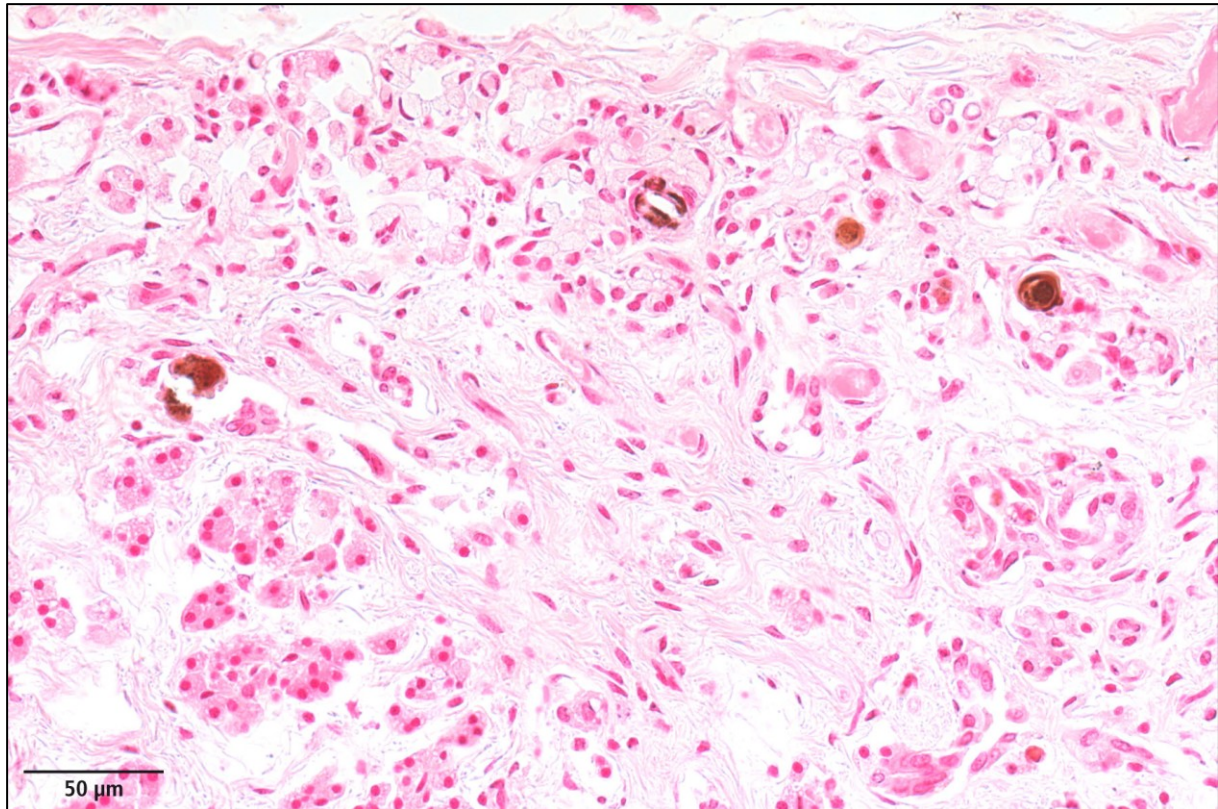
Geschlechterverteilung der Pferde mit intrapankreatischen Fettgewebsnekrosen			
alle Pferde	weiblich	männlich	männlich kastriert
41 %	43 %	71 %	24 %

**Tabelle 13:** Relative Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebsnekrosen nach Geschlecht

#### 4.3.3.2.3 Verkalkung

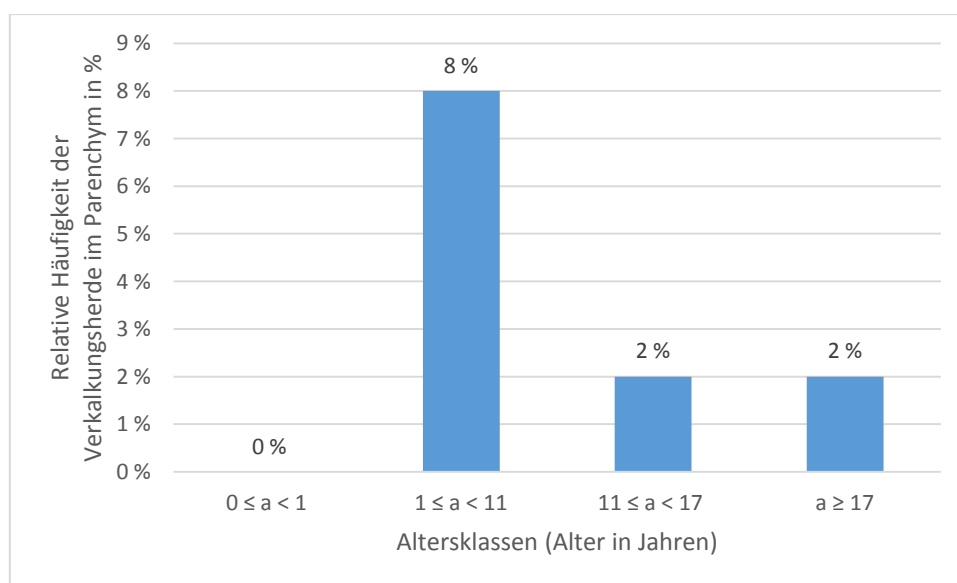
Bei einer Verkalkung kommt es zur Einlagerung von Kalziumsalzen im Gewebe. Bei einigen der untersuchten Pankreata war das Parenchym von Verkalkungen betroffen. In den nachfolgenden Abschnitten werden die pathohistologischen Befunde der Pferde mit Verkalkungen beschrieben.

Im Parenchym von fünf der 148 Pankreata (3 %) wurden zirkulär geschichtete Verkalkungsherde beobachtet (siehe Abbildung 18). Geringgradige multifokale zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym wurden bei einem männlichen 4 Jahre alten Friesen (S2/10) mit einer Rhodococcus-Infektion und einer Alopecia areata, bei einem weiblichen 29 Jahre alten Bayrischen Warmblut (271/09) mit Beckenfraktur, arthrotischen Veränderungen der Gelenke, Cushing-Syndrom und Bewegungsstörungen und bei einem weiblichen 13 Monate alten Friesen (232/12) mit perforierender Schlundverstopfung mit chronischer Entzündung festgestellt. Das Pankreas eines weiblichen 8-jährigen Friesen (S198/11), der an einer multinodulären pulmonalen Fibrose, an Hautveränderungen und an einem malignen Lymphom litt, wies mittelgradige multifokale zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym auf. Außerdem wurden bei einem männlich kastrierten 16-jährigen Friesen (S1040/12) im Rahmen einer chronischen Pankreatitis geringgradige multifokale Verkalkungsherde im Parenchym und im Gangepithel festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.3.3.2).



**Abbildung 18: Zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym (HE)**

Bei den Pferden mit Verkalkungsherden im Parenchym traten in der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre bei 8 % der Pferde ( $n = 3$ ), in der Altersklasse  $11 \leq a < 17$  Jahre bei 2 % der Pferde ( $n = 1$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 2 % der Pferde ( $n = 1$ ) Verkalkungsherde im Parenchym auf. In Abbildung 19 ist die relative Häufigkeit der Verkalkungsherde im Parenchym in den Altersklassen dargestellt.



**Abbildung 19: Relative Häufigkeit der Verkalkungsherde im Parenchym in den einzelnen Altersklassen**

Die relative Häufigkeit der Verkalkungsherde im Parenchym aller Pferde liegt bei 3 %. Die Rasse der Friesen war mit 44 % (n = 4) von Verkalkungsherden betroffen.

#### **4.3.3.3 Entzündungen des Pankreas**

Entzündliche Veränderungen wurden in Form von Pankreatitiden und von chronisch-fibrosierenden Pankreatitiden beobachtet.

##### **4.3.3.3.1 Pankreatitis**

Es wurde bei neun der 148 Pankreata (6 %) aufgrund von Entzündungszellen, wie Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophile Granulozyten und Makrophagen, die hauptsächlich vereinzelt und in kleineren Gruppen beobachtet wurden, eine Pankreatitis festgestellt. Die Entzündungszellen traten im Interstitium, im peripankreatischen Bindegewebe, periduktal, in den Gangwänden sowie im und um das Fettgewebe auf. Nur einer der neun Pankreas mit Pankreatitis wies Nekrosen im Parenchym auf.

##### *Entzündungszellen im Interstitium*

Bei zwei Pferden trat eine lymphozytäre Pankreatitis im Interstitium auf. Dabei handelte es sich um einen weiblichen 16-jährigen Haflinger (S367/10), die an einer Kolitis X mit Bakteriämie und einem Plexuscholesteatom litt. Bei ihr wurde eine geringgradige diffuse interstitielle Infiltration von Lymphozyten im Pankreas festgestellt. Das männlich kastrierte 18 Jahre alte Warmblut (S220/10), bei dem im Gesamtgutachten ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde, wies eine mittelgradige multifokale interstitielle Infiltration von Lymphozyten auf (siehe Abschnitt 4.3.3.4.1). Im Abschnitt 4.3.3.4.1 wird bei einem weiteren Pferd (S1042/11) eine geringgradige entzündliche Begleitreaktion im Interstitium im Zusammenhang mit einem malignen Lymphom aufgeführt.

##### *Entzündungszellen im peripankreatischen Bindegewebe*

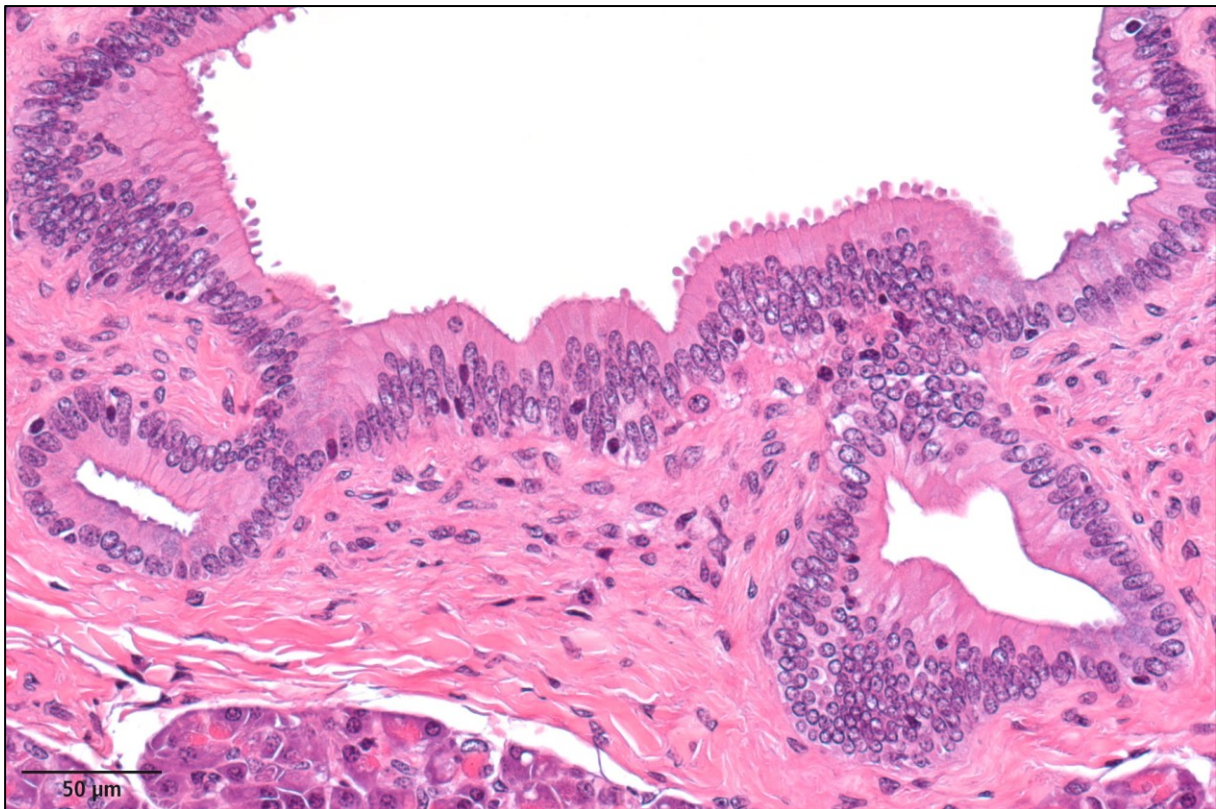
Im peripankreatischen Bindegewebe eines Pankreas (S28/11) konnte eine gemischt-zellige Pankreatitis aufgrund einer geringgradigen multifokalen Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen diagnostiziert werden. Das Pferd unbekannter Rasse war männlich, 4 Jahre alt, litt an einer chronischen Kardiomyopathie und starb infolge Herz-/Kreislaufversagens. Makroskopische Befunde bei der Sektion waren Hydrohämothorax, Hydrohämoperitoneum und Perihepatitis.



*Entzündungszellen periduktal und in Gangwänden*

Es wurde bei einem männlichen 17 Jahre alten Friesen (S219/10) mit akutem Nierenversagen, mit Magenruptur und daraus resultierender Peritonitis und Hepatitis eine gemischtzellige Pankreatitis aufgrund einer geringgradigen multifokalen periduktalen Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten beobachtet. Des Weiteren wies das Pankreas des Friesen eine Steatitis auf (siehe Absatz *Entzündungszellen im und um das Fettgewebe*, Seite 100).

Bei drei Pankreata wurden Entzündungszellen in den Wänden der Pankreasgänge gefunden. Das Pankreas eines weiblichen 2 Jahre alten Süddeutschen Kaltbluts (S246/12) wies eine plasmazelluläre Pankreatitis auf. Die Diagnose wurde anhand der sehr geringgradigen multifokalen rundzelligen Infiltration von Plasmazellen in den Wänden der Gänge gestellt. Das Pferd litt an einer hochgradigen larvalen Cyathostominose (kleine Strongyliden) mit entzündlichen Infiltraten im Dickdarm. Eine lymphozytäre Pankreatitis wurde bei zwei Pferden in den Gangwänden des Pankreas diagnostiziert (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Lymphozytäre Entzündung in der Wand eines Pankreasgangs (HE)

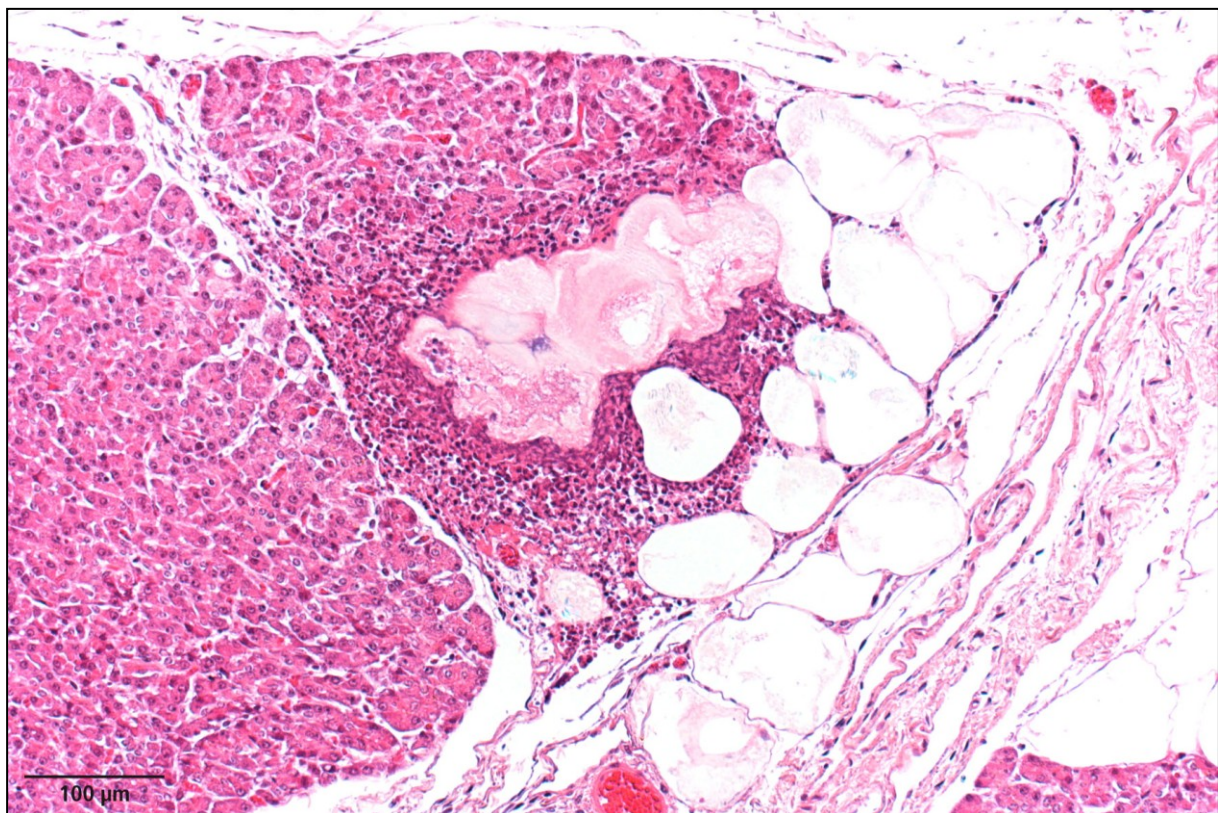
Dabei handelte es sich um ein männlich kastriertes 21-jähriges Quarter Horse (S825/13) mit vaskulärer Enzephalopathie und um ein weibliches 3 Monate altes



Fohlen (S1067/13), das an einem chronischen Luftsackempyem und an einer chronischen Luftsacktympanie, einer interstitiellen eitrigen Pneumonie und einer Osteochondrose MT3 litt. Außerdem wurden bei diesem Fohlen entzündliche Infiltrate in Lunge, Leber, Herz und Gehirn beobachtet. In den Gangwänden beider Pankreata wurde eine sehr geringgradige fokale bzw. multifokale Infiltration von Lymphozyten beobachtet.

#### *Entzündungszellen im und um das Fettgewebe*

Bei einem 3-jährigen männlichen Friesen (S84/12) wurde eine Steatitis im Rahmen einer Pankreatitis diagnostiziert (siehe auch makroskopischer Befund, Abschnitt 4.2). Dabei wurde eine sehr geringgradige multifokale Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen im peripankreatischen Fettgewebe beobachtet. Bei dem Friesen wurde ein Aortenabriss nach einer Kolik festgestellt und entzündliche Infiltrate im umgebenden Bindegewebe, Gefäßmedia und in der Propria mucosae des Darms gefunden. Das Pankreas eines 17 Jahre alten männlichen Friesen (S219/10) wies aufgrund einer sehr geringgradigen fokalen Infiltration von neutrophilen Granulozyten in und um eine intrapankreatische Fettgewebsnekrose eine Steatitis auf (siehe Abbildung 21).

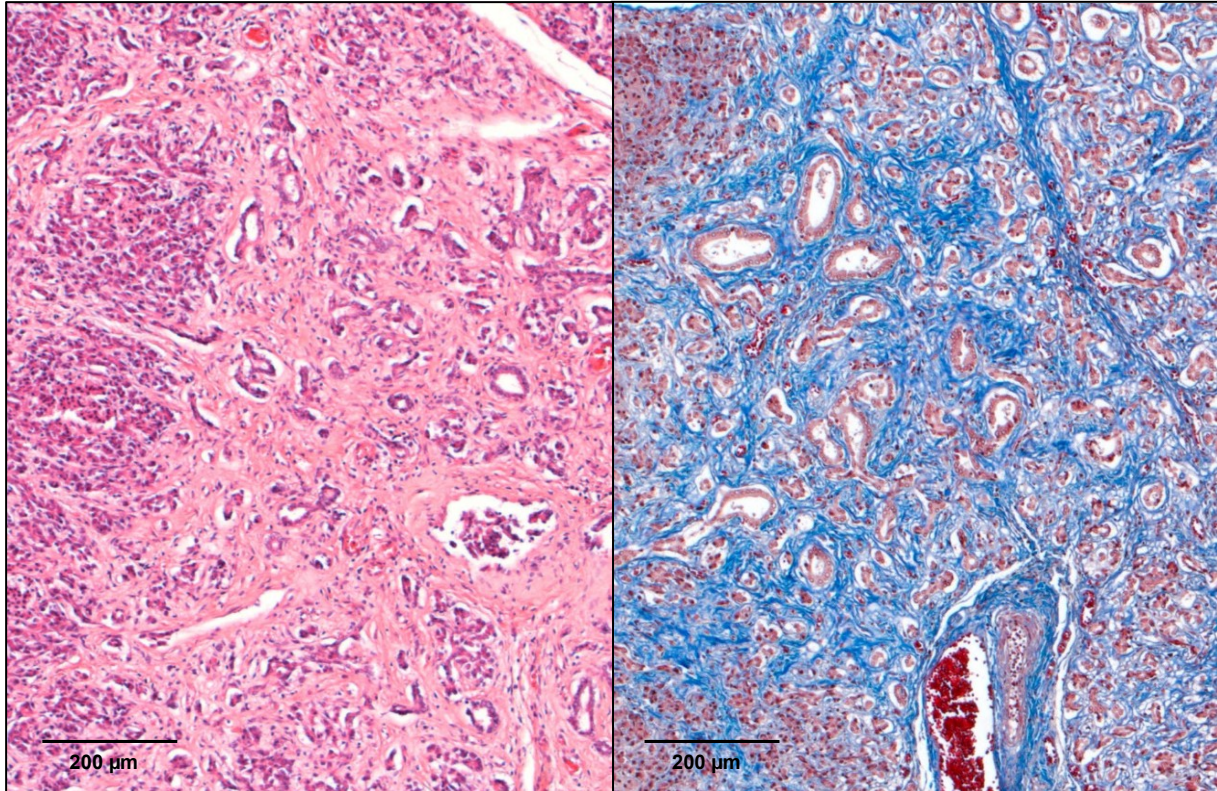


**Abbildung 21: Steatitis (HE)**



#### 4.3.3.3.2 Chronisch-fibrosierende Pankreatitis

Bei fünf der 148 Pankreata (3 %) wurde eine chronisch-fibrosierende Pankreatitis unterschiedlichen Ausmaßes festgestellt (siehe Abbildung 22).



**Abbildung 22: Chronisch-fibrosierende Pankreatitis (links: HE; rechts: Masson-Trichrom)**

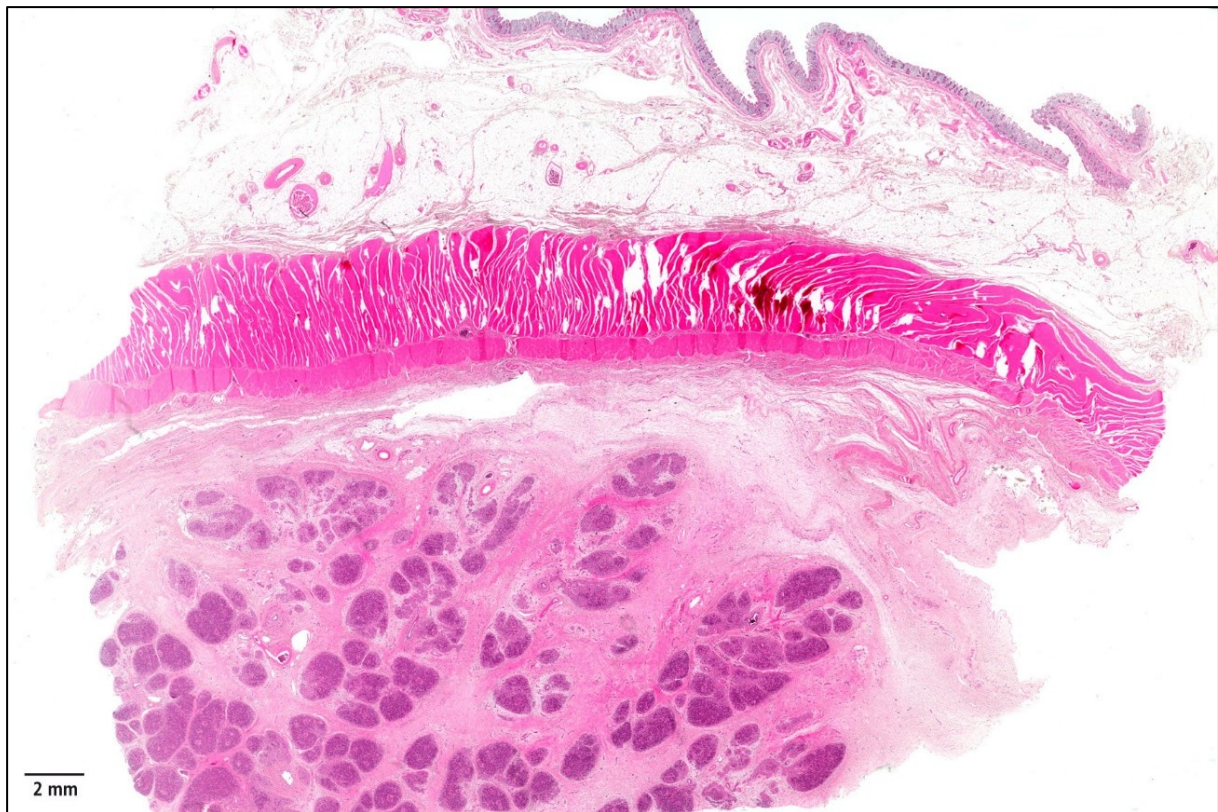
Dabei wurden bei vier der fünf Pankreata nur Fibrose und keine Entzündungszellen oder weitere pathologische Veränderungen beobachtet. Die Fibrose trat dabei im Interstitium bzw. Parenchym auf, war unterschiedlichen Ausmaßes (sehr geringgradig, geringgradig, mittelgradig und hochgradig) und von unterschiedlicher Ausdehnung (fokal, multifokal und diffus). Ein Pankreas (S1040/12) wies eine hochgradig chronisch-fibrosierende Pankreatitis mit azinär-duktalem Metaplasie und Gangdysplasie auf.

Bei dem Pankreas eines 29 Jahre alten weiblichen Bayrischen Warmbluts (S271/09) mit Beckenfraktur, arthrotischen Veränderungen der Gelenke, Cushing-Syndrom und Bewegungsstörungen wurde eine mittelgradige diffuse interstitielle und parenchymatöse Fibrose beobachtet. Auch ein weiteres Pferd, ein 6 Jahre altes weibliches Hannoveraner Warmblut (S186/11) mit einer Degeneration der motorischen Bahnen und chronisch-entzündlichen Veränderungen in den spinalen Nervenwurzeln, wies eine geringgradige multifokale interstitielle Fibrose auf. Bei dem Pankreas eines

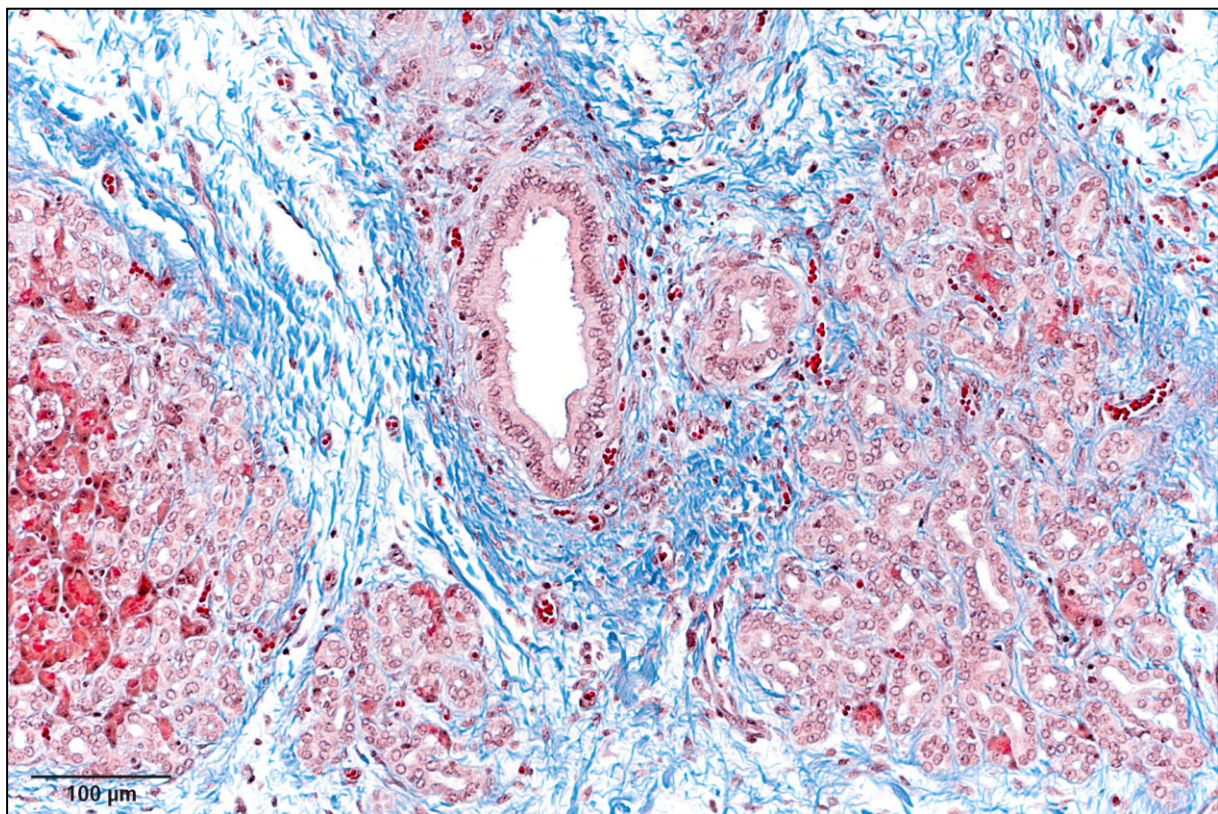
weiblichen 23-jährigen Warmbluts (S1099/09) mit chronischer Zystitis, chronischer Nephritis, Ovaratrophie und Magenüberladung wurde eine geringgradige diffuse interstitielle und parenchymatöse Fibrose sowie bei dem Pankreas eines männlich kastrierten 3 Jahre alten Bayrischen Warmbluts (S1086/11), das an einer Luftsackmykose litt, eine sehr geringgradige fokale interstitielle und parenchymatöse Fibrose festgestellt.

Ein 6-jähriger männlich kastrierter Frieze (S1040/12) wurde aufgrund wiederkehrender Koliken und des Verdachts auf abdominale Neoplasie eingeschläfert. Das Pankreas wies anhand makroskopischer (siehe Abschnitt 4.2) und histologischer Befunde eine hochgradige chronisch-fibrosierende Pankreatitis mit azinär-duktalem Metaplasie und duktalem Dysplasie auf. Es wurde eine hochgradige diffuse Fibrose mit Schwund des Parenchyms festgestellt (siehe Abbildung 23). Das vermehrte intra- und interlobuläre Bindegewebe umgab die multifokal atrophierenden Azini, und es wurden zusätzlich im Bindegewebe zwischen den Azini eine geringgradige bis mittelgradige diffuse Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen, eine geringgradige Infiltration von Mastzellen und Siderophagen und eine sehr geringgradige Infiltration von eosinophilen Granulozyten festgestellt. In multifokalen Bereichen wurden Azini durch gangähnliche Strukturen ersetzt (azinär-duktales Metaplasie), den sogenannten tubulären Komplexen, die aus Tubuli mit kubischen Epithel und verschiedenen großen Lumina bestehen (siehe Abbildung 24). Andere Bereiche wiesen unregelmäßig geformte Tubuli, ausgekleidet mit einem abgeflachten Epithel und einem schwach erhöhten Kern-Zytoplasma-Verhältnis, auf („atypical flat lesion“). Außerdem wurden multifokale Verkalkungsherde im Parenchym und Gangepithel des Pankreas festgestellt. Die intra- und interlobulären Gänge waren multifokal hochgradig erweitert und vorwiegend mit Zylinderepithel ausgekleidet. Das Epithel war teilweise unregelmäßig geformt mit einem Verlust an einheitlich basal gelegenen Kernen und bildete abschnittsweise Einstülpungen und papilläre Projektionen ins Lumen aus (duktales Dysplasie) (siehe Abbildung 25). Außerdem wurden im Epithel hochgradig verstreute Becherzellen (mucinöse Metaplasie) (siehe Abbildung 25) und in den Ganglumina multifokales amorphes, blasses Material festgestellt.



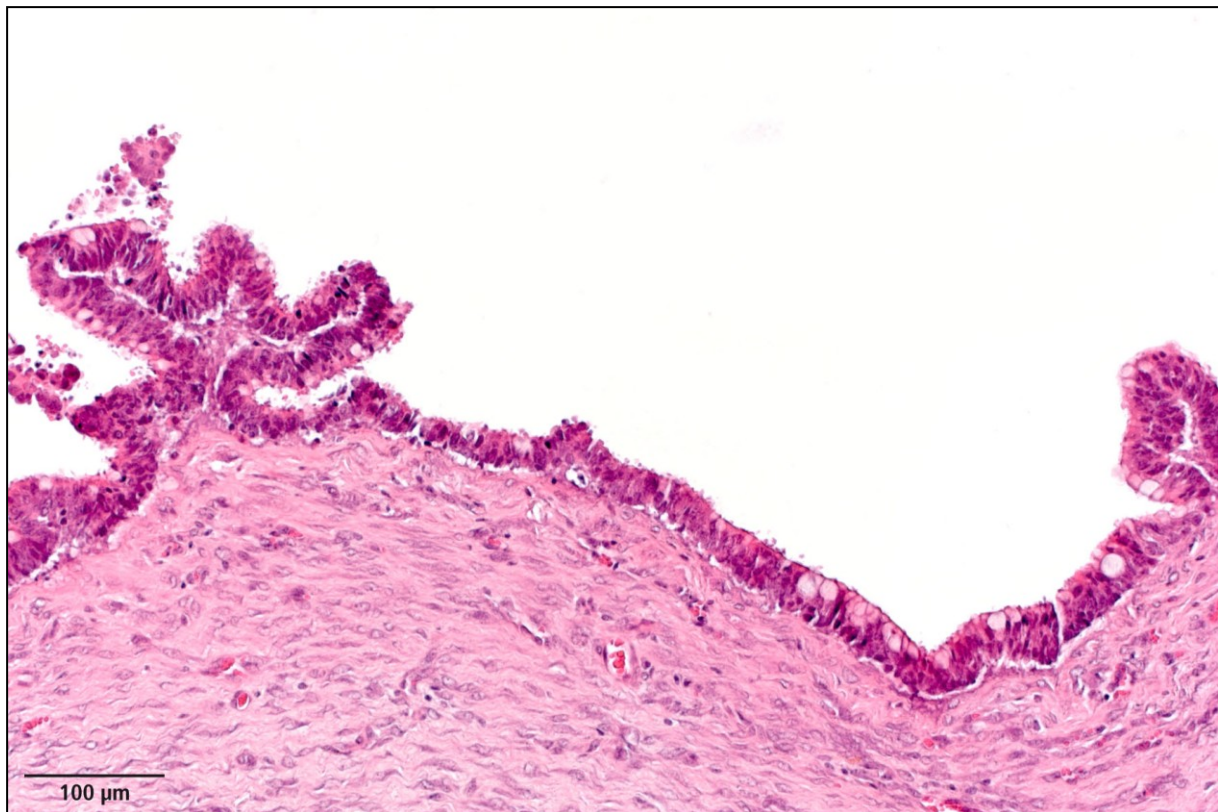


**Abbildung 23: Hochgradige diffuse Fibrosierung mit Atrophie der Azini (HE); Verwachsung mit Dickdarmteilen (oben)**



**Abbildung 24: Azinär-duktales Metaplasie: Azinäres Parenchym durch tubuläre Komplexe ersetzt (HE)**





**Abbildung 25: Duktale Dysplasie und muzinöse Metaplasie des Gangepithels (HE)**

Die relative Häufigkeit der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis aller Pferde liegt bei 3 %. Die Rasse der Warmblüter war mit 8 % ( $n = 4$ ) von der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis betroffen.

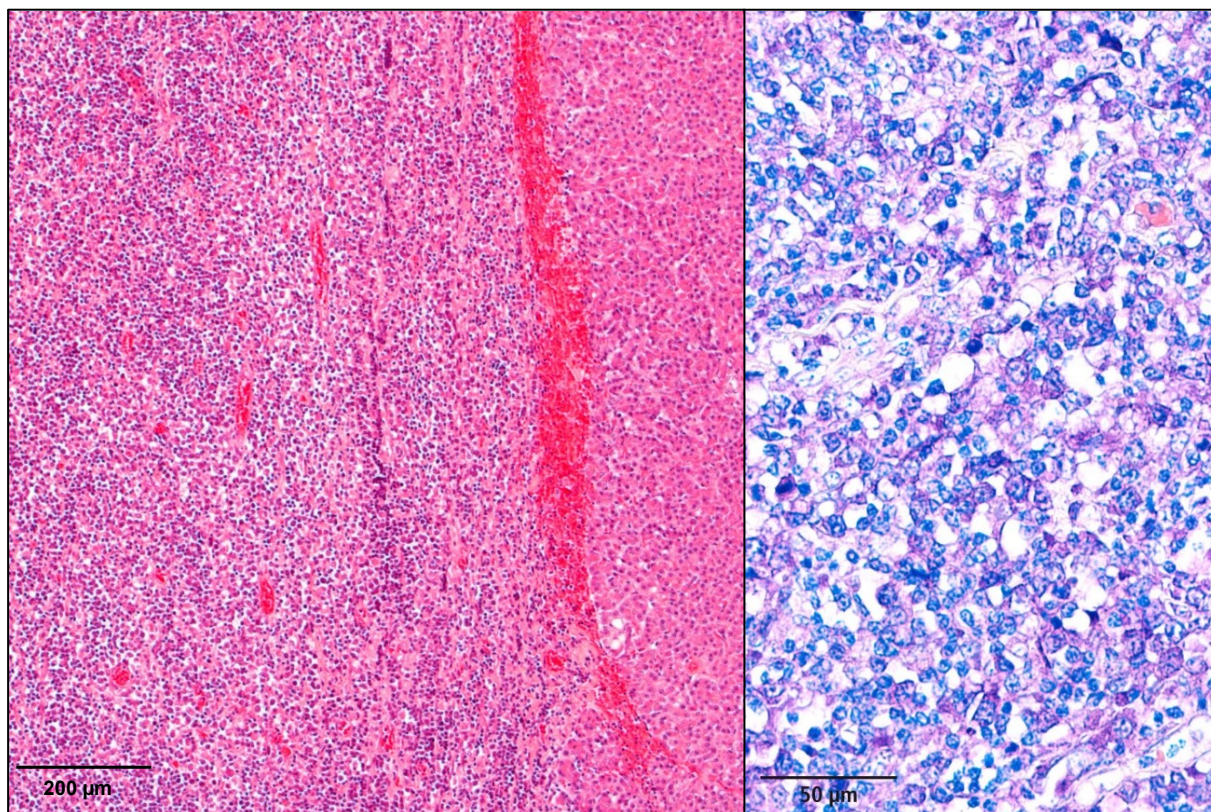
#### **4.3.3.4 Tumore**

Es wurden bei fünf der insgesamt 148 untersuchten Pankreata (3 %) Tumormetastasen bzw. ein Primärtumor diagnostiziert. Bei vier Pferden waren die Pankreata in ein neoplastisches Geschehen im Sinne einer Metastasierung einbezogen, bei einem Pferd war das Pankreas von einem Primärtumor betroffen. In den nachfolgenden Abschnitten werden diese Tumormetastasen bzw. der Primärtumor beschrieben.

##### **4.3.3.4.1 Tumormetastasen**

Von den insgesamt 148 untersuchten Pankreata von Pferden wurden bei drei Tieren (2 %) im Gesamtgutachten maligne Lymphome diagnostiziert. Anhand der histologischen Befunde konnte bei diesen drei Pferden eine Mitbeteiligung des Pankreas bei malignen Lymphomen festgestellt werden (siehe Abbildung 26). Bei einem 18

Jahre alten männlich kastrierten Isländer (S275/10) wurde eine mittelgradige multifokale peripankreatische, eine hochgradige diffuse parenchymatöse und eine hochgradige multifokale intravaskuläre Rundzelleninfiltration (Immunoblasten) im Pankreas beobachtet. Das zweite Pferd mit malignem Lymphom war ein 7-jähriges männlich kastriertes Pferd der Rasse Pura Raza Espanola (S1042/11), bei dem zusätzlich ein Siebbeinhämatom diagnostiziert wurde. Bei ihm wurden im Pankreas eine hochgradige multifokale, abschnittsweise diffuse interstitielle und peripankreatische Infiltration von blastischen lymphatischen Zellen und Immunoblasten in den Gefäßen beobachtet. Außerdem wurde eine ausgedehnte Nekrose des Parenchyms mit einer geringgradigen entzündlichen Begleitreaktion im Interstitium festgestellt. Ein weiteres betroffenes Pferd war ein männlich kastriertes 18 Jahre altes Warmblut (S220/10) mit einem malignen Lymphom. Er wies eine mittelgradige multifokale interstitielle Infiltration von Lymphozyten und eine hochgradige multifokale Infiltration von monomorphen Lymphoblasten im peripankreatischen Fett- und Bindegewebe auf.

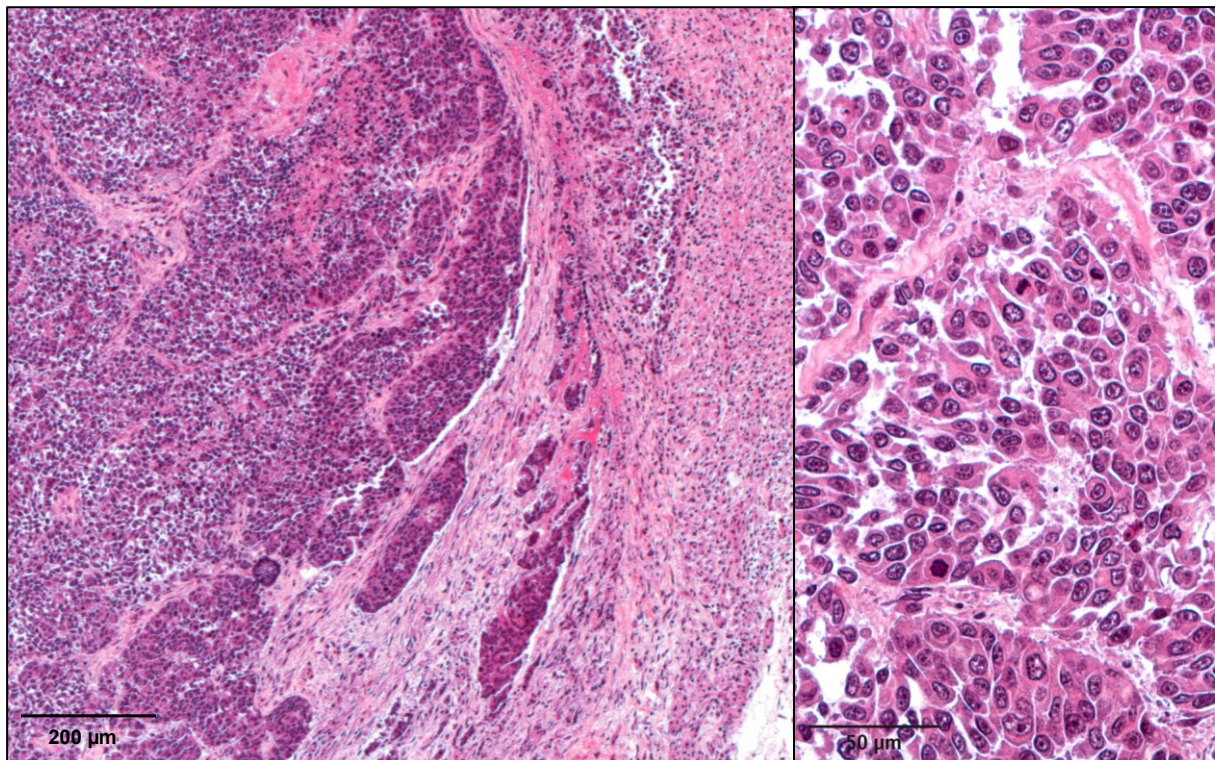


**Abbildung 26:** Mitbeteiligung des Pankreas bei einem malignen Lymphom (links: HE; rechts: Giemsa)

Des Weiteren wurde im Gesamtgutachten bei einem Pferd (S1113/12) ein malignes Melanom diagnostiziert. Dieses maligne Melanom metastasierte unter anderem in



das Pankreas (siehe Abbildung 27). Die makroskopischen Befunde am Pankreas sind im Abschnitt 4.2 beschrieben. Histologisch konnten bei diesem 22,5-jährigen weiblichen Warmblut im Pankreas eine hochgradige polymorphzellige Infiltration mit teilweiser trabekulärer Anordnung und abschnittsweise angedeuteter Rosettenbildung sowie eine hochgradige Anisozytose und Anisokaryose erkannt werden. Das bindegewebige Stroma des metastasierenden Tumors war mittelgradig ausgebildet und besaß eine geringgradige Hyperämie. Die Metastase des Tumors im Pankreas war mitosenreich.

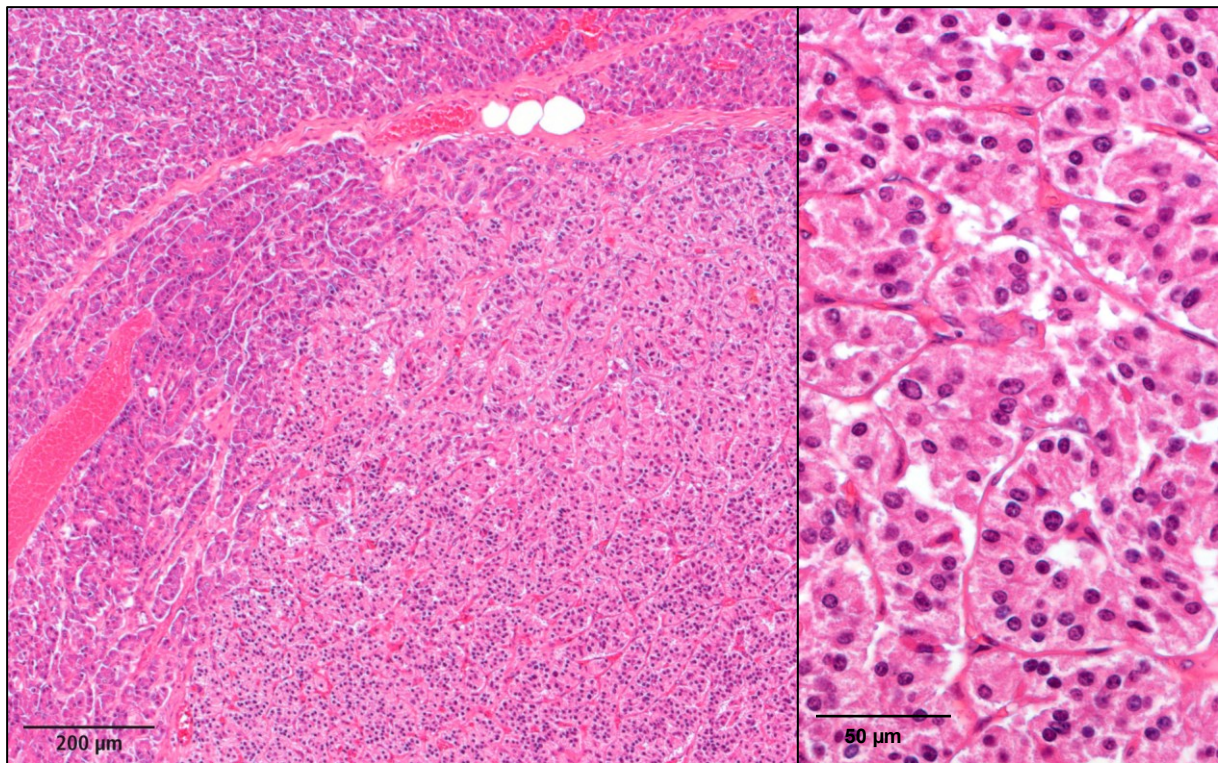


**Abbildung 27: Metastasierung eines malignen Melanoms in das Pankreas (HE)**

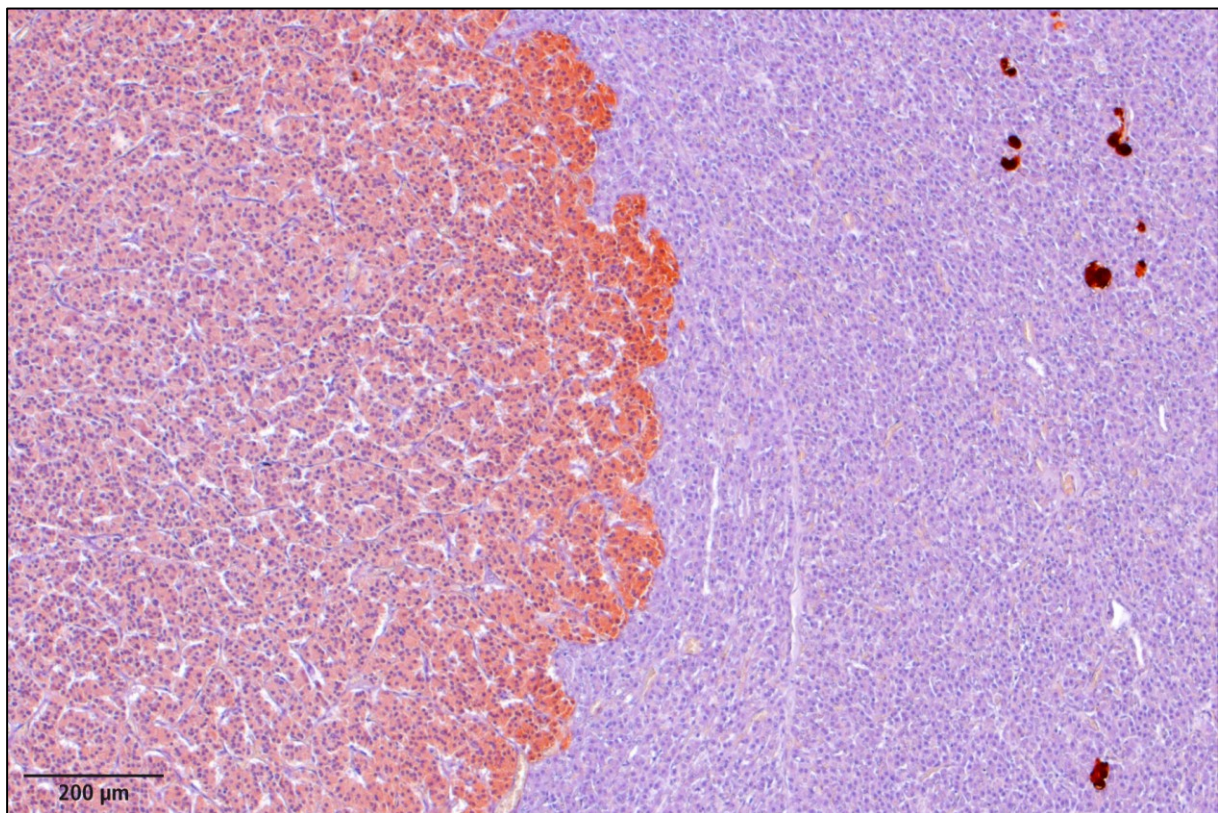
#### **4.3.3.4.2 Neuroendokriner Tumor des Pankreas**

Bei einem 23-jährigen männlichen Przewalski-Urwildpferd (S898/09) wurde anhand der histologischen Befunde ein Insulinom diagnostiziert (siehe Abbildung 28). Das Pankreas wies einen neoplastischen Bereich auf, der teilweise von feinem Bindegewebe umgeben war. Das Innere der Neoplasie war von Bindegewebssepten durchzogen, die die neoplastischen Zellen in Nester unterteilten. Es wurde eine mittelgradige interstitielle Hyperämie im Stroma des Tumors festgestellt. Die neoplastischen Zellen waren rund bis polygonal, besaßen eosinophiles, fein granuläres Zytoplasma und einen runden kleinen Kern und zeigten eine mittelgradige bis hochgradige diffuse zytoplasmatische Immunreaktivität für Insulin (siehe Abbildung 29).





**Abbildung 28: Insulinom (HE)**

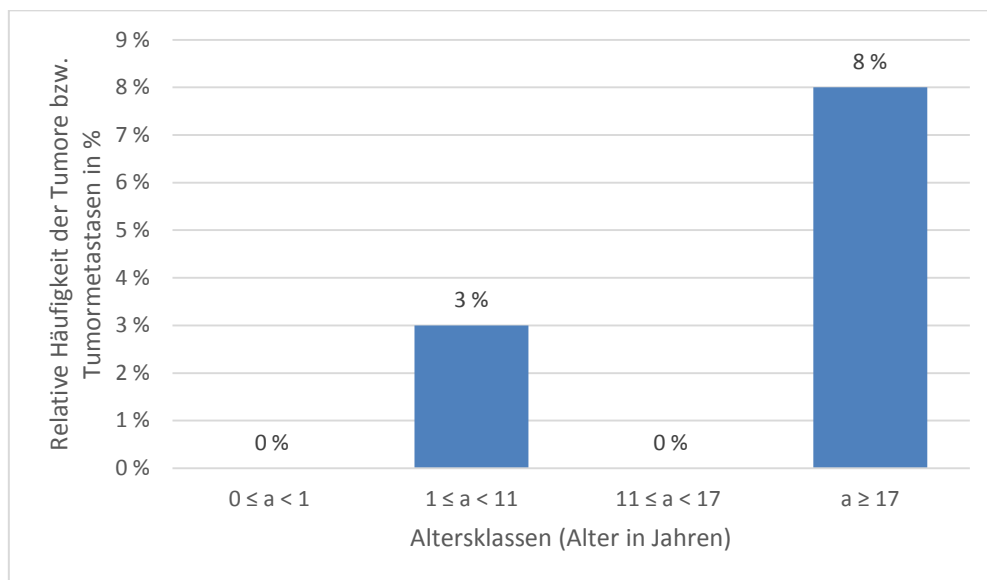


**Abbildung 29: Positive Immunreaktivität für Insulin (Immunhistochemie anti Insulin)**



Das Pferd litt vorberichtlich an zunehmender Apathie und Inappetenz und wies eine ZNS-Symptomatik auf. Außerdem war es noch von Knorpelverlust am Tarsalgelenk und von Verkalkungen der Gefäße (Aorta und Gehirngefäße) betroffen.

Die relative Häufigkeit der Tumore bzw. Tumormetastasen in den verschiedenen Altersklassen ist in Abbildung 30 zu sehen. In der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre traten bei 3 % der Pferde ( $n = 1$ ) und in der Altersklasse  $a \geq 17$  Jahre bei 8 % der Pferde ( $n = 4$ ) Tumore auf.



**Abbildung 30: Relative Häufigkeit der Tumore bzw. Tumormetastasen in den einzelnen Altersklassen**

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Spektrum möglicher pathologischer Veränderungen am exokrinen und endokrinen Anteil des Pankreas des Pferdes unter Berücksichtigung der Gesamtgutachten/-diagnosen zu dokumentieren und mögliche Alters-, Geschlechter-, Gewichts- und Rassekorrelationen aufzuzeigen. Im Rahmen der makroskopischen und histologischen Untersuchungen der 148 Pankreata konnte eine Vielzahl an pathologischen Befunden beobachtet werden. Dabei gab es pathologische Veränderungen in den Pankreata, wie Kreislaufstörungen und Tumormetastasen, die in der veterinärmedizinischen Literatur ausführlich beschrieben sind und im Einklang mit den dortigen Angaben stehen. Bei allen Pankreata muss neben den in der Literatur beschriebenen Ursachen für Blutungen die Entnahme des Organs bei der Sektion als Ursache für Blutungen mit in Betracht gezogen werden.

Zu einzelnen beobachteten pathologischen Veränderungen konnten dagegen bei Pferden nur wenige oder gar keine Angaben in der veterinärmedizinischen Literatur gefunden werden. In diesem Kapitel sollen folgende Phänomene unter Einbeziehung der Beschreibungen in der human- und veterinärmedizinischen Literatur diskutiert werden: Lipomatose, Nekrosen des peri- und intrapankreatischen Fettgewebes, Verkalkungen im Parenchym, Pankreatitis, chronisch-fibrosierende Pankreatitis und das Insulinom.

Die Mehrzahl der beschriebenen Veränderungen stellen Abweichungen von der Norm dar, die aber bei allen Pferden zu keinen klinischen Symptomen führen.

### 5.1 Lipomatose des Pankreas

Bei 54 % der Pferde (80 von 148 Pferden) konnte eine Lipomatose des Pankreas beobachtet werden. Das Fettgewebe war dabei unterschiedlich stark im Interstitium des Pankreas ausgeprägt und trat fokal, multifokal oder diffus auf. In der veterinärmedizinischen Literatur wurde die Lipomatose, soweit bekannt, nur bei Katzen, Hunden, Schweinen und Rindern beschrieben (Nieberle und Cohrs, 1970, Bangerter, 1997, Hermanns, 1999, Charles, 2007, Cullen, 2009, Tharwat und Buczinski, 2012).

In der Humanmedizin tritt die Lipomatose als Infiltration von Fettgewebe im Interstitium des Pankreas oder als teilweiser/herdförmiger oder vollständiger Ersatz des

Pankreasparenchyms durch Fettgewebe auf (Sodhi et al., 2010). Der herdförmige Fettgewebssersatz ist beim Menschen die häufigste Veränderung des Pankreas, hat jedoch keine klinische Auswirkung. Dagegen tritt der komplette Fettgewebssersatz im Pankreas, der sich mit abdominalem Schmerz äußert und zur Enzyminsuffizienz mit nachfolgender Malabsorption sowie Fettstuhl, Wassereinlagerung und Hypoproteinämie führen kann, eher selten auf (Sodhi et al., 2010, Anand et al., 2011).

Bei Tieren lagern sich bei einer Lipomatose Fettzellen in das Interstitium ein, wodurch das Pankreasparenchym auseinandergedrängt wird. Es entsteht somit der falsche mikroskopische Eindruck, dass das exokrine Gewebe verringert und durch Fettgewebe ersetzt ist (Charles, 2007). Das Fettgewebe kann aber auch nach Gewebeerstörung oder Pankreashypoplasie die Funktion eines Platzhalters übernehmen (Nieberle und Cohrs, 1970, Hermanns, 1999). Auch wenn es manchmal durch das in das Interstitium eingelagerte Fettgewebe zu einer Druckatrophie auf das Parenchym kommt, hat dies nach Charles (2007) keine klinischen Auswirkungen und schränkt die Funktion des Pankreas nicht ein. Eine funktionelle klinische Signifikanz wurde auch hier bei allen 80 Pferden mit Lipomatose nicht beobachtet.

Die genaue Ätiopathogenese der Lipomatose ist nicht bekannt, jedoch gibt es bei Menschen prädisponierende Faktoren für eine Lipomatose, wie Übergewichtigkeit, Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis und angeborene Pankreatitis sowie durch einen Tumor, Stein oder durch eine zystische Fibrose bedingte Gangobstruktion des Pankreas (Anand et al., 2011). Die Lipomatose wird außerdem im Zusammenhang mit dem Alter, einer Steroidtherapie, Cushing, Lebererkrankungen, Hämochromatose, Mangelernährung und viralen Infektionen gebracht (Kim et al., 1999, Sodhi et al., 2010). Nach Doerr et al. (1973) kann auch im Rahmen einer Allgemeinerkrankung, wie zum Beispiel Intoxikationen, Infektionen und Stoffwechselstörungen, bei der die Eiweißsynthese beeinträchtigt ist, eine Lipomatose im Pankreas entstehen, ohne dass das Pankreas selbst von der Erkrankung betroffen ist. Dabei kann die Lipomatose als Folge der Leistungsminderung und der unvollständigen Regeneration im Verlauf des natürlichen Verschleißes aufgefasst werden (Doerr et al., 1973). Auch nach Riede und Stolte (1989) stellt die Pankreaslipomatose eine unvollständige Azinusregeneration dar.

In der veterinärmedizinischen Literatur gibt es wenige Angaben, in welchem Zusammenhang die Lipomatose bei Tieren auftritt. Meist wird sie im Rahmen einer allge-

meinen Adipositas beschrieben, was vor allem bei adipösen Katzen beobachtet wird (Hermanns, 1999, Charles, 2007, Cullen, 2009). Die Lipomatose kann jedoch auch nur auf das Pankreas beschränkt sein (Charles, 2007) und, wie schon erwähnt, auch nach Gewebeerstörung auftreten (Hermanns, 1999). Wie bei den Menschen kann bei den Tieren die Lipomatose vermehrt mit zunehmendem Alter vorkommen, wie in der Dissertation von Bangerter (1997) bei Hunden und Katzen deutlich zu erkennen war.

In der vorliegenden Arbeit trat die Lipomatose bei 4 % der Pferde (3 von 80 Pferden) im Rahmen einer chronisch-fibrosierenden Pankreatitis und bei 8 % der Pferde (6 von 80 Pferden) im Rahmen einer Pankreatitis auf. Wie oben schon aufgeführt, stellt eine Pankreatitis beim Menschen einen prädisponierenden Faktor für die Lipomatose dar und nach Tharwat und Buczinski (2012) tritt eine abdominale Lipomatose bei Haustieren öfter im Rahmen einer Pankreatitis auf. Bei 3 % der Pankreata (2 von 80 Pferden) mit intrapankreatischem Fettgewebe wurde eine Gewebeerstörung durch Metastasen eines malignen Lymphoms festgestellt. Die restlichen 69 Pferde mit Lipomatose wiesen histologisch keine Gewebeerstörung oder sonstige pathologische Veränderungen im Pankreas auf, die im Zusammenhang mit einer Lipomatose stehen könnten. Ein Anstieg der relativen Häufigkeit der Lipomatose mit dem Alter konnte bei den untersuchten Pferden nicht festgestellt werden, dennoch kann das Alter in Zusammenhang mit der Lipomatose bei den vorliegenden älteren Pferden gebracht werden. Bei 19 % der Pferde (15 von 80 Pferden) wurde ein Zusammenhang zwischen Lipomatose und allgemeiner Adipositas beobachtet. Ansonsten traten bei den restlichen Pferden mit Lipomatose Erkrankungen auf, wie Entzündungen, Tumore, bakterielle und virale Infektionen, Intoxikationen und Lebererkrankungen, bei denen nach Doerr et al. (1973) sich eine Lipomatose im Pankreas als Folge einer Leitungsminderung oder als unvollständige Regeneration entwickeln kann, ohne dass das Pankreas selbst erkrankt ist.

Des Weiteren trat im Zusammenhang mit der Rasse eine Auffälligkeit bei der Verteilung der Lipomatose auf. Bei allen untersuchten Pferden lag die relative Häufigkeit der Lipomatose bei 54 %, jedoch war die Rasse der Quarter Horses mit 71 % und die der Kaltblüter mit 75 % von der Lipomatose auffällig stark betroffen. Zur Rassenverteilung bei Pferden mit Lipomatose fanden sich keine Literaturangaben, und diese Auffälligkeit kann deshalb hier nur erwähnt werden.

## 5.2 Peri- und intrapankreatische Fettgewebsnekrose

Eine Fettgewebsnekrose kommt durch die Spaltung des Neutralfettes in Glycerin und freie Fettsäuren zustande. Glycerin wird resorbiert und die freien Fettsäuren werden in kristalliner Form abgeschieden (Kast, 1967). Histologisch sieht man bei frischen Fettgewebsnekroseherden unveränderte Zellen mit jedoch verändertem Fett, nach einer gewissen Zeit werden die Fettzellen kernlos, und nadelförmige Fettsäurekristalle und schollige Kalkablagerungen sollen zu erkennen sein (Nieberle und Cohrs, 1970, Johannsen, 1986), wobei es sich bei diesen im polarisierten Licht doppelbrechenden kristallinen Einschlüssen sehr wahrscheinlich in den aller meisten Fällen um Salze der Fettsäuren, also Seifen, handeln dürfte. Insgesamt 41 % der hier untersuchten Pankreata wiesen derartige Veränderungen im intrapankreatischen Fettgewebe und 10 % der Pankreata im peripankreatischen Fettgewebe auf.

Bei Haustieren kann die Fettgewebsnekrose der Freisetzung von Pankreasenzymen durch Kreislaufstörungen, Stoffwechselstörungen, Sekretstauungen, Pankreatitis, Druck, Trauma, Fieber, schnelle Kachexie oder genetische Prädisposition zugeschrieben werden (Nieberle und Cohrs, 1970, Tharwat und Buczinski, 2012). Die freigesetzten Pankreasenzyme besitzen autodigestive Wirkung und spalten die Fette und andere Nährstoffe (Nieberle und Cohrs, 1970, Johannsen, 1986). Eine in vivo durch lipolytische Enzyme des Pankreas ausgelöste Fettgewebsnekrose ist gekennzeichnet durch eine Infiltration von Neutrophilen (White, 1993), und auch nach anderen Autoren, wie Kast (1967), Nieberle und Cohrs (1970) sowie Johannsen (1986) werden die Nekroseherde des Fettgewebes von einer entzündlichen Reaktion begleitet.

Bei insgesamt vier Pankreata mit Fettgewebsnekrose wurden entzündliche Infiltrate beobachtet und drei Pankreata mit Fettgewebsnekrose wiesen eine chronisch-fibrosierende Pankreatitis auf. Der Großteil der hier vorliegenden Pankreata mit Fettgewebsnekrosen war jedoch ohne entzündliche Reaktion, wodurch vermutet wurde, dass die Nekrose durch postmortale Vorgänge, wie Autolyse und Autodigestion, verursacht wurde, da es bei einer postmortal entstandenen Fettgewebsnekrose zu keiner Zellmobilisation und Infiltration von Entzündungszellen kommt (Doerr et al., 1973), was auch bei Nieberle und Cohrs (1970) erwähnt wird. Die Mehrheit der hier untersuchten Pankreata mit Fettgewebsnekrose und ohne entzündliche Reaktion fiel in der Autolysebewertung unter die Kategorie Fäulnis oder war gering-

gradig bis hochgradig autolytisch. Einige Pankreata mit Fettgewebsnekrose ohne entzündliche Reaktion waren jedoch nicht autolytisch. Wie bei diesen Pankreata die Nekrose zustande kam, bleibt ungeklärt.

Es müssen hier außerdem Auffälligkeiten bezogen auf das Alter, die Rasse und das Geschlecht aufgeführt werden. Das Auftreten der peri- und intrapankreatischen Fettgewebsnekrose fiel mit dem Alter ab. Des Weiteren ist auffällig, dass die Rasse der Friesen mit 78 %, bei einer relativen Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebsnekrose bei allen Pferden mit Lipomatose von 41 %, stark betroffen war. Bei der Geschlechterverteilung innerhalb der Pferde mit intrapankreatischer Fettgewebsnekrose ist auffällig, dass männlich kastrierte Pferde (24 %) deutlich weniger betroffen waren als männlich intakte Pferde (71 %). Wie auch schon bei den anderen pathologischen Veränderungen war zur Alters-, Rassen- und Geschlechterverteilung bei Pferden mit Fettgewebsnekrosen in der Literatur nichts bekannt.

### **5.3 Verkalkung im Pankreasparenchym**

Unter den 148 untersuchten Pankreata wurden in nur 3 % (5 von 148) der Fälle geringgradige bis mittelgradige Verkalkungsherde festgestellt. Die Verkalkungsherde waren überwiegend zirkulär geschichtet und traten multifokal im Pankreasparenchym auf.

Bei den Verkalkungsherden von vier der fünf Pankreata handelt es sich sehr wahrscheinlich um metastatische Verkalkungen. Dieser Art von Verkalkung liegt immer eine Hyperkalzämie zugrunde. Bei drei dieser Pferde wurde als Ursache für diesen erhöhten Kalziumspiegel ein Adenom in der Nebenschilddrüse, Hyperkortizismus (Cushing Syndrom), bzw. ein paraneoplastisches Syndrom aufgrund eines malignen Lymphoms festgestellt. Diese und noch weitere Erkrankungen, wie Nierenversagen mit nachfolgendem Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Toxikose, eine aufgrund eines Adenokarzinoms der apokrinen Drüsen der Analbeutel bei Hund und Katze (paraneoplastisches Syndrom) erhöhte Konzentration des Parathormon verwandten Proteins (PTHrP) und die Auflösung von Knochen durch primäre oder metastatische Neoplasien, sind als Ursache für eine Hyperkalzämie mit nachfolgender metastatischer Verkalkung bekannt (Dämmrich und Loppnow, 1990, Myers und McGavin, 2009). Bei einem der vier Pferde mit derartigen Verkalkungsherden ist keine Hyperkalzämie bzw. keine sonstige Erkrankung bekannt, die einen erhöhten

Kalziumspiegel hervorruft. Jedoch glich das histologische Bild der Verkalkungsherde dieses Pferdes den Bildern der anderen Pferde mit Verkalkungsherden im Parenchym. Es wird somit auch bei diesem Pferd von einer metastatischen Verkalkung im Pankreas ausgegangen.

Ein Pferd mit einer hochgradigen chronisch-fibrosierenden Pankreatitis mit azinär-duktalear Metaplasie und duktalear Dysplasie wies ebenfalls Verkalkungsherde im Parenchym auf. Eine pankreatische Kalzifikation ist eine häufige Komplikation der chronischen Pankreatitis (Moore und Verine, 1987). Es ist sehr wahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine dystrophische Verkalkung handelt. Dystrophische Verkalkungen werden nach entzündlichen und degenerativen Prozessen, die in Nekrose münden, beobachtet. Bei dieser Art der Verkalkung liegt keine Hyperkalzämie vor (Dämmrich und Loppnow, 1990, Meurer und Wolf, 2007, Myers und McGavin, 2009), was bei diesem Pferd auch der Fall war.

Es muss außerdem noch erwähnt werden, dass die Verkalkungen bei der Altersklasse  $1 \leq a < 11$  Jahre am meisten auftraten. Das jüngste Pferd war 13 Monate, das älteste 29 Jahre alt. Bei der Auswertung der Rassenverteilung der Pferde mit Verkalkungen wurden bei 44 % der Friesen Verkalkungsherde beobachtet, wobei die relative Häufigkeit der Verkalkungen im Parenchym bei allen untersuchten Pferden nur bei 3 % lag. Über eine Alters- und Rassenverteilung bei Pferden mit Verkalkungen im Pankreas ist in der Literatur nichts beschrieben, so dass diese Auffälligkeiten hier nur erwähnt werden können.

## 5.4 Pankreatitis

Bei 6 % der Pankreata (9 von 148 Pankreata) wurde eine Pankreatitis diagnostiziert. Die Entzündungszellen traten im Interstitium, peripankreatischen Bindegewebe, periduktal, in den Gangwänden, im und um das Fettgewebe auf und waren unterschiedlich im Ausmaß und in der Ausdehnung.

Eine Pankreatitis kann durch das Übergreifen entzündlicher Prozesse der Umgebung auf das Pankreas zustande kommen (Doerr et al., 1973). Diese Art der Pankreatitis tritt im Rahmen bakterieller, viraler oder parasitärer Allgemeinerkrankungen oder im Rahmen anderer pathologischer Prozesse in der Nähe des Pankreas auf (Johannsen, 1986, Hermanns, 1999). Histologisch sind entzündliche Infiltrate,

seltener Nekroseherde und fibrinöse Peripankreatitis zu erkennen (Hermanns, 1999). Diese Form der Pankreatitis wird von der autodigestiven Entzündung des Pankreas abgegrenzt (Riede und Stolte, 1989).

Fünf Pferde wiesen im Gesamtgutachten Erkrankungen auf, von denen eine Entzündung auf das Pankreas fortgeleitet werden könnte. Dazu gehörten eine Magenruptur mit daraus resultierender Peritonitis, eine parasitäre Infektion des Darms, eine ausgedehnte bakterielle Infektion und maligne Lymphome. Bei vier Pferden konnte die Ursache für die Pankreatitis nicht lokalisiert bzw. erfasst werden. Dabei handelte es sich um ein Pferd mit einer vaskulären Enzephalopathie (S825/13), um eines mit einer Entzündung des Luftsackes (S1067/13), um eines mit einer chronischen Kardiomyopathie (S28/11) und um eines (S84/12) mit einem Aortenabriß.

## **5.5 Chronisch-fibrosierende Pankreatitis**

Bei 3 % der Pankreata (5 von 148 Pankreata) wurde eine chronisch-fibrosierende Pankreatitis unterschiedlicher Ausprägung festgestellt.

Die chronische Pankreatitis ist generell eine progressive entzündliche Erkrankung des Pankreas. Sie ist gekennzeichnet durch eine irreversible Zerstörung des Pankreasparenchyms, das dann durch Bindegewebe ersetzt wird (Braganza et al., 2011, Sasikala et al., 2012, Brock et al., 2013). Die chronische Pankreatitis kann als chronisch-rezidivierende und als chronisch-fibrosierende Pankreatitis in Erscheinung treten. Bei der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis sind anders als bei der chronischen rezidivierenden Pankreatitis keine Herde von einer akuten Pankreasentzündung zu finden. Sie ist gekennzeichnet durch vermehrtes inter- und intra-lobuläres Bindegewebe mit Schwund des exokrinen Gewebes. Außerdem kann es zur Ausbildung von tubulären Komplexen kommen, und die Fibrose kann von einer chronischen entzündlichen Reaktion begleitet werden (Hermanns, 1999).

In vier dieser fünf Pankreata konnte nur Fibrose als Anzeichen einer chronischen Pankreatitis beobachtet werden. Die Fibrose trat dabei im Interstitium und im Parenchym auf und war von unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Ausdehnung. Diese vier Pankreata wiesen keine Entzündungszellen oder weitere Veränderungen, die für eine chronische Entzündung sprechen, auf. Bei einem weiteren Pankreas (S1040/12) wurde eine hochgradige chronisch-fibrosierende Pankreatitis



mit azinär-duktalear Metaplasie und duktalear Dysplasie diagnostiziert. Das Pferd litt vorberichtlich an einer wiederkehrenden Kolik und wurde aufgrund des Verdachts einer abdominalen Neoplasie euthanasiert. Der Fall dieses Pferdes wird auch bei Leipzig et al. (2014) beschrieben.

Eine Pankreatitis tritt bei Pferden entweder primär oder im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auf, wobei es sich meistens um Erkrankungen des Magen-Darmtraktes und der Leber handelt (Yamout et al., 2012). Nach Charles (2007) sind nur gelegentlich Pferde von einer chronischen Pankreatitis betroffen.

Als häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis bei Pferden werden Parasiten, wie *Strongylus equinus* und seltener *Strongylus edentatus* und *Parascaris equorum*, die sich in den Gängen des Pankreas befinden, aber auch aufsteigende intestinale Infektionen (Collobert et al., 1990, Charles, 2007, Yamout et al., 2012) und Hyperlipämie diskutiert (Taintor et al., 2006). Nach Charles (2007) beginnt die Entzündung für gewöhnlich periduktal. Es werden außerdem auch Erkrankungen des Dünndarms oder Missbildungen der Pankreasgänge als prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis bei Pferden in Betracht gezogen (Charles, 2007). Akute Pankreatitiden werden im Gegensatz zu chronischen Pankreatitiden bei Pferden öfter beschrieben und wurden im Zusammenhang mit parasitären Infektionen, Hyperlipidämie, Neoplasie des Pankreas, Cholangiohepatitis, Immundefizienz und Cushing beobachtet (McGowan und Freeman, 2003, Waite et al., 2006, Schmidt et al., 2010, Talbot et al., 2011, Yamout et al., 2012).

Die Risikofaktoren für die Entstehung der chronischen Pankreatitis bei Menschen sind multipel und umfassen nach der M-ANNHEIM-Klassifikation Umweltfaktoren, wie Alkohol- und Nikotinmissbrauch, Ernährung, angeborene Mutationen, Gangobstruktion und autoimmune Faktoren (Brock et al., 2013).

Bei diesen fünf Pferden gab es keine Hinweise auf eine parasitäre Infektion, auf eine vorausgehende intestinale Erkrankung oder auf eine Beteiligung der Leber oder des Gallengangs. Auch die Histologie lieferte keine Befunde, um die Ursache für die Entstehung der chronischen Pankreatitis in diesen Fällen festzustellen. Die wesentlichen Merkmale bei allen diesen chronischen Pankreatitiden war die Fibrose unterschiedlichen Ausmaßes und bei einem Pankreas die azinär-duktalear Metaplasie und duktalear Dysplasie.

Alle fünf Pankreata wiesen eine interstitielle bzw. parenchymatöse Fibrose auf, die in den verschiedenen Pankreata von sehr geringgradig bis hochgradig und fokal, multifokal oder diffus auftrat. Die Fibrose im Fall der chronischen Pankreatitis mit azinär-duktalear Metaplasie und duktalear Dysplasie war sogar stärker ausgeprägt als die Entzündung des Pankreas.

Fibrose wird allgemein als Ansammlung an extrazellulären Matrixproteinen im Gewebe definiert, stellt sich als aktiver dynamischer Prozess dar (Aghdassi et al., 2011) und ist ein histologisches Kennzeichen für Chronizität (Xenoulis et al., 2008). Sie wird durch Prozesse, wie Nekrose/Apoptose, Entzündung oder Gangobstruktion, verursacht. Das Anfangsgeschehen der Fibrogenese stellt eine Verletzung der interstitiellen mesenchymalen Zellen, der Azinus- und/oder Gangzellen dar. Welche der Zellen verletzt werden, ist abhängig von der Ätiologie. Der Ablauf der Fibrogenese ist jedoch unabhängig von der Ursache (Klöppel et al., 2004). Die pankreatischen Sternzellen (pancreatic stellate cells - PSC) werden für die Hauptvermittler der Fibrose im Pankreas gehalten. Eine Verletzung der Azinuszellen, Gangzellen und interstitiellen mesenchymalen Zellen wird in Verbindung mit der Umwandlung von Sternzellen oder von schon anwesenden Fibroblasten in Myofibroblasten ähnliche Zellen gebracht, was in der Bildung von extrazellulärer Matrix endet. Die Sternzellen werden durch die Freisetzung von Zytokinen aktiviert. Zytokine werden von Azinuszellen und Makrophagen, die nach einer Verletzung von Zellen zur Phagozytose in das Pankreasgewebe einwandern, gebildet. Die aktivierten Sternzellen bilden große Mengen an extrazellulären Matrixproteinen, besonders Kollagentyp 1, Laminin und Fibronektin. Sie produzieren auch TGF- $\beta$ 2, was die Bildung von Matrix-Metalloproteinasen durch die Sternzellen reduziert. Somit kommt es zu einer erhöhten Kollagensynthese und einer Verringerung des Kollagenabbaus, woraus sich die Fibrose des Pankreas entwickelt (Charles, 2007, Aghdassi et al., 2011).

Wie schon erwähnt, wurden in einem Pankreas (S1040/12) außer der hochgradigen Fibrose Bereiche gefunden, in denen Azini durch gangähnliche Strukturen, den sogenannten tubulären Komplexen, ersetzt wurden. Gangähnliche Strukturen im exokrinen Pankreas treten als allgemeine Reaktion der Azinuszellen in verschiedenen Arten von Schädigung auf (Willemer und Adler, 1989). Dieser Vorgang wird als Metaplasie bezeichnet und ist definiert als eine Umwandlung bzw. ein Ersatz von einem differenzierten Zelltyp in bzw. durch einen anderen Zelltyp innerhalb eines Gewebes. In diesem Fall handelt es sich um eine azinär-duktalear Metaplasie, welche

eine wichtige Komponente der Pankreatitis und der Bildung von Neoplasien ist, zumindestens beim Menschen. Im Rahmen einer akuten und chronischen Pankreatitis haben die Azinuszellen die Fähigkeit zur Metaplasie in einen Phänotyp der Gangzelle, was bei Menschen auch eine wichtige Verbindung zum Adenokarzinom des Pankreasgangs darstellt (Reichert und Rustgi, 2011). Die tubulären Komplexe haben ein vergrößertes Lumen und eine verringerte Größe der ehemaligen Azinuszellen (Bockman et al., 1982, Willemer und Adler, 1989) und treten im menschlichen Pankreas in Zusammenhang mit Gangobstruktionen, chronischer Pankreatitis, Pankreaskarzinomen und Mukoviszidose auf (Esposito et al., 2012). Neben den tubulären Komplexen gab es bei diesem Fall der chronischen Pankreatitis noch Bereiche mit unregelmäßig geformten Tubuli, die mit abgeflachtem Epithel ausgekleidet waren und ein schwach erhöhtes Kern-Zytoplasma-Verhältnis aufwiesen. Diese Läsionen werden in der Humanmedizin als „atypical flat lesions“ (AFL) bezeichnet und entstehen aus tubulären Komplexen. Die AFLs scheinen Ausgangspunkt für die Entstehung von duktalem Pankreaskarzinom zu sein (Esposito et al., 2012). Tubuläre Komplexe treten nicht nur beim Menschen bei Pankreaserkrankungen auf, sondern wurden auch in Tiermodellen bei Schweinen (Boerma et al., 2003), Mäusen (Esposito et al., 2012) und Hunden (Tanaka et al., 1988) beobachtet. Auch bei Nerzen und Ratten wurden im Zusammenhang mit einer Pankreatitis Läsionen ähnlich den tubulären Komplexen gefunden, jedoch wurden sie als dedifferenzierte Azinuszellen oder als Übergangsstadium zwischen Azinus- und Gangzellen bezeichnet (Churg und Richter, 1971, Nordstoga et al., 2006).

Bei dem Pankreas (S1040/12) trat neben der azinär-duktalem Metaplasie außerdem noch eine duktalem muzinöse Metaplasie und duktalem Dysplasie auf. Darauf wiesen die Becherzellhyperplasie und die papillären Projektionen mit teils unregelmäßig angeordneten Kernen hin. Aus eben solchen muzinösen Gangepithelmetaplasien entstehen bei Mensch und Schaf pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN lesions), die die Vorläuferläsionen des duktalem Pankreaskarzinoms darstellen (Reichert und Rustgi, 2011, Esposito et al., 2012).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass eine chronische (fibrosierende) Pankreatitis mit klinischer Signifikanz bei Pferden selten auftritt. Der Großteil der hier diagnostizierten chronisch-fibrosierenden Pankreatitiden war nur auf kleinere Lokalisationen im Pankreas begrenzt und hatte keine Auswirkung auf die Funktion des Pankreas. Aufgrund des Pferdes S1040/12 sollte jedoch bei wiederkehrenden Koliken

immer die chronische Pankreatitis als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Die Fibrose stellt immer ein chronisches Geschehen dar, ist Bestandteil der chronischen Pankreatitis und kommt unabhängig von der Ätiologie über aktivierte Sternzellen des Pankreas zustande. Des Weiteren sind die azinär-duktaale Metaplasie und die duktaale Dysplasie als Vorläuferläsionen von pankreatischen duktaalen Adenokarzinomen bei Mensch und Schaf bekannt.

Festzuhalten ist außerdem noch, dass die chronisch-fibrosierende Pankreatitis bei 8 % der Warmblüter auftrat. Die relative Häufigkeit der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis bei allen Pferden betrug nur 3 %. In der Literatur ist über die relative Häufigkeit der chronischen (fibrosierenden) Pankreatitis bei verschiedenen Pferderassen bisher nichts beschrieben worden, so dass in dieser Arbeit nur darauf hingewiesen werden kann.

## 5.6 Insulinom

Im Pankreas eines 23 Jahre alten männlichen Pferdes (S898/09) wurde ein Insulinom diagnostiziert. Laut der Literatur treten Insulinome häufiger bei mittelalten bis älteren Hunden, erwachsenen Frettchen und seltener bei Katzen sowie älteren Rindern auf (Jergens und Shaw, 1989, Lurye und Behrend, 2001, Charles, 2007, Goutal et al., 2012), können jedoch auch nach Charles (2007) bei Pferden, wenn auch selten, gefunden werden. Bei Menschen und Haustieren ist diese Tumorart die häufigste pankreatische neuroendokrine Neoplasie (Hawkins et al., 1987, Goutal et al., 2012).

Insulinome gehören zu der Gruppe der funktionellen pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien, die durch die Produktion und Sezernierung von Hormonen ein hormonelles Syndrom hervorrufen (Kiupel et al., 2008, Klöppel, 2011). Die Insulinome entstehen aus den B-Zellen der Langerhansschen Inseln und bilden und sezernieren übermäßig Insulin. Der Hyperinsulinismus und die daraus folgende Hypoglykämie, welche zur Unterversorgung des Gehirns führt (Neuroglykopenie), verursachen zentralnervöse klinische Symptome, wie Erschöpfung, generalisiertes Muskelzittern und generalisierte Muskelschwäche, mentale Verwirrung, Veränderung des Temperaments und Ataxie (Capen und La Perle, 2009). Die Schwere der klinischen Symptome ist abhängig von der Dauer und vom Schweregrad der Hypoglykämie. So treten erst im Endstadium der Erkrankung periodische Krampfanfälle

vom tonisch-klonischen Typ auf (Charles, 2007). Die Erkrankung kann im Koma und Tod enden (Lurye und Behrend, 2001).

Insulinome können als Adenome oder Karzinome auftreten. Bei Haustieren, vor allem bei Hund und Katze, sind die meisten Insulinome im Gegensatz zu denen der Menschen bösartig (Lurye und Behrend, 2001, Charles, 2007). Adenome wachsen langsam, treten einzeln auf und besitzen eine festere Konsistenz als das übrige Gewebe. Histologisch erkennt man, dass die Neoplasie durch eine fibröse Kapsel zum umliegenden Gewebe abgegrenzt ist und das Tumorgewebe außerdem von vielen Bindegewebssepten durchzogen wird, die das Gewebe in kleine Zellpakete teilen. Die neoplastischen Zellen sind scharf abgegrenzt, rund bis polygonal und haben ein fein granuläres und eosinophiles Zytoplasma. Im Gegensatz dazu haben die Karzinome ein lokal invasives Wachstum, metastasieren früh in Leber und regionale Lymphknoten, sind größer als Adenome und treten multinodulär auf. Das Karzinom kann Bereiche mit Nekrosen und Blutungen enthalten, die neoplastischen Zellen haben keine einheitliche Größe und sind nicht so scharf begrenzt, wie die bei den Adenomen (Charles, 2007, Capen und La Perle, 2009).

Die Neoplasie im Pankreas des vorliegenden Pferdes trat einzeln auf, es wurde kein invasives Wachstum, keine Metastasen, keine Nekrose und Blutungen im Inneren des Tumors festgestellt. Das histologische Bild der Neoplasie bzw. der neoplastischen Zellen entsprach der eines Adenoms. Des Weiteren zeigten die Tumorzellen eine mittelgradige bis hochgradige diffuse zytoplasmatische Immunreaktivität für Insulin. Dem pathologischen Institut wurde bei diesem Pferd von keiner Hypoglykämie berichtet, jedoch zeigte das Tier vorberichtlich ZNS-Symptomatik, zunehmende Apathie und Inappetenz. Bei diesem Pferd sprachen die klinischen Symptome zusammen mit den histologischen Befunden und der positiven Immunreaktivität für Insulin für das Vorliegen eines gutartigen, hormonell aktiven Insulinoms (Adenom der B-Zellen).

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die möglichen pathologischen Veränderungen am exokrinen und endokrinen Pankreas des Pferdes unter Berücksichtigung der Alters-, Geschlechter-, Gewichts- und Rassenverteilung und der Gesamtdiagnosen zu gewinnen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 148 Pankreata von Pferden dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München aus dem Zeitraum von Juli 2008 bis Dezember 2013 zur Untersuchung entnommen.

Die Pankreata wurden zunächst makroskopisch untersucht und gewogen. Zur weiteren Diagnostik wurden die Pankreata in Paraffin eingebettet und anschließend histologische Schnitte angefertigt. Die Schnitte wurden dann mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt sowie bei Bedarf anderen Färbungen unterzogen. Bei der anschließenden mikroskopischen Untersuchung wurden die Pankreata auf Kreislaufstörungen, Stoffwechselstörungen, Entzündungen und Tumore untersucht.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen ergaben bei der Mehrheit der Pankreata pathologische Veränderungen aus dem Bereich der Kreislaufstörungen in Form von Blutungen und Hyperämie des exokrinen Pankreas. Aus der Gruppe der Stoffwechselstörungen wurde bei 54 % der untersuchten Pferde aller Altersklassen eine Lipomatose des exokrinen Pankreas beobachtet, wobei keine ansteigende Alterskorrelation festgestellt werden konnte. Das intrapankreatische Fettgewebe von 41 % der Pankreata mit Lipomatose zeigte Nekrosen, wohingegen Nekrosen des peripankreatischen Fettgewebes nur bei 10 % aller Pankreata auftraten. Die mit 3 % am seltensten auftretende Stoffwechselstörung war die Verkalkung im exokrinen Pankreas. Friesen waren mit 44 % die am häufigsten von Verkalkungen betroffene Rasse. Entzündungen in Form von Pankreatitiden (6 %) und von chronisch-fibrosierenden Pankreatitiden (3 %) wurden relativ selten beobachtet, wobei ein Pankreas eine hochgradige chronisch-fibrosierende Pankreatitis mit azinär-duktaler Metaplasie und duktaler Dysplasie aufwies. Zu den neoplastischen Veränderungen (3 %) gehörten ein Insulinom, Metastasen maligner Lymphome und Metastasen eines malignen Melanoms.

Die vorliegende Studie zeigt, dass Veränderungen am Pankreas des Pferdes meist Zufallsbefunde darstellen. Akute Kreislaufstörungen (Blutungen und Hyperämie) und intrapankreatische Lipomatosen waren die häufigsten Veränderungen. Andere Erkrankungen, wie Entzündungen und Tumore, wurden nur selten diagnostiziert. Klinisch relevante Primärveränderungen des Pankreas waren eine hochgradige chronisch-fibrosierende Pankreatitis und ein Insulinom.

## 7 Summary

The major purpose of this investigation has been to give an overview of the spectrum of possible pathological changes of the exocrine and endocrine equine pancreas considering the age, sex, weight and breed distribution and the final diagnoses.

As part of the current thesis 148 equine pancreases being part of the necropsy material from July 2008 till December 2013 of the Institute of Veterinary Pathology of the Ludwig-Maximilians-University Munich were examined.

First the pancreases were examined macroscopically and their weights were taken. For further diagnostics they were embedded in paraffin and histological sections were prepared. Then all pancreases were stained with heamatoxylin and eosine and if needed other stainings were done. At the following microscopic analysis they were examined for circulatory disorders, metabolic disorders, inflammations and tumors.

The results of all these examinations were pathological changes of circulation disorders including hemorrhages and hyperemia of the exocrine pancreas in most of the pancreases. Regarding the metabolic disorders, lipomatosis of the exocrine pancreas were observed with 54 % of the examined horses of all ages. A correlation to increasing age could not be noticed. The intrapancreatic adipose tissue of 41 % of the pancreases with lipomatosis showed necrosis, whereas necrosis of the peripancreatic adipose tissue occurred in only 10 %. The fewest occurring metabolic disorder were calcification of the exocrine pancreas (3 %). Friesian horses were the breed which were most frequently affected by calcification (44 %). Inflammations in form of pancreatitis (6 %) and chronic fibrosing pancreatitis (3 %) were diagnosed relatively seldom. One pancreas showed a severe chronic fibrosing pancreatitis with acinar-ductal metaplasia and ductal dysplasia. Neoplastic changes (3 %) occurred in form of an insulinoma, metastases of malignant lymphomas and metastases of a malignant melanoma.

The current study shows that changes of the equine pancreas represent mostly incidental findings. Acute circulatory disorders (hemorrhages and hyperemia) and intrapancreatic lipomatosis were the most frequent changes. Other diseases like inflammation and tumors were rarely diagnosed. Clinically relevant primary changes of the pancreas were a severe chronic fibrosing pancreatitis and an insulinoma.



## 8 Literaturverzeichnis

- Adam, N., Lim, S. S., Ananda, V. und Chan, S. P. (2010), "VIPoma syndrome: challenges in management", *Singapore Med. J.*, 51, e129-132
- Aghdassi, A. A., Mayerle, J., Christochowitz, S., Weiss, F. U., Sendler, M. und Lerch, M. M. (2011), "Animal models for investigating chronic pancreatitis", *Fibro. Tiss. Rep.*, 4, 26
- Anand, R., Narula, M. K., Chaudhary, V. und Agrawal, R. (2011), "Total pancreatic lipomatosis with malabsorption syndrome", *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 15, 51-53
- Anderson, P. G., Braund, K. G., Dillon, A. R. und Sartin, J. L. (1986), "Polyneuropathy and hormone profiles in a chow puppy with hypoplasia of the islets of Langerhans", *Vet. Pathol.*, 23, 528-531
- Anyfantakis, D., Partalis, N., Polimili, G. und Kastanakis, S. (2013), "Acute non-traumatic pancreatitis in a patient with pancreas divisum: a case report", *J. Med. Life*, 6, 332-335
- Apte, M. V., Haber, P. S., Darby, S. J., et al. (1999), "Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis", *Gut*, 44, 534-541
- Asakawa, M. G., Cullen, J. M. und Linder, K. E. (2013), "Necrolytic migratory erythema associated with a glucagon-producing primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a cat", *Vet. Dermatol.*, 24, 466-469, e109-410
- Babu, V., Paul, N. und Yu, R. (2013), "Animal Models and Cell Lines of Pancreatic Neuroendocrine Tumors", *Pancreas*, 42, 912-923
- Bakos, Z., Krajcsovics, L. und Toth, J. (2008), "Successful medical treatment of acute pancreatitis in a horse", *Vet. Rec.*, 162, 95-96
- Bangerter, P. (1997), "Spontanveränderungen am exokrinen Pankreas bei Hund und Katze", *Diss. Vet. Med.*, München
- Banner, B. F., Alroy, J. und Kipnis, R. M. (1979), "Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas in a Cat", *Vet. Pathol. Online*, 16, 543-547
- Barron, C. N. (1959), "Ectopic pancreas in the dog; a report of three cases", *Acta Anat. (Basel)*, 36, 344-352
- Barsnick, R., Huisinga, M., Köhler, K. und Fey, K. (2008), "Adenokarzinom des Pankreas bei einem Warmblutwallach - Ein Fallbericht", *Tierärztl. Prax. Großtiere*, 36, 273-277
- Beech, J. (1999), "Endocrine System - Diseases of the Pancreas ", In: Colahan, Mayhew, Merritt und Moore, *Equine Medicine and Surgery Bd. 2*, Mosby, 1961-1962
- Böck, P. und Liebich, H.-G. (2004), "Inselapparat Pankreas", In: Liebich, *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis*, Schattauer Verlag, Stuttgart, 184-186
- Bockman, D. E., (1980), "Architecture of Normal Pancreas as Revealed by Retrograde Injection", *Cell Tissue Res.*, 205, 445-451
- Bockman, D. E., Boydston, W. R. und Anderson, M. C. (1982), "Origin of tubular complexes in human chronic pancreatitis", *Am. J. Surg.*, 144, 243-249

- Boerma, D., Straatsburg, I. H., Offerhaus, G. J., Gouma, D. J. und Van Gulik, T. M. (2003), "Experimental model of obstructive, chronic pancreatitis in pigs", *Dig. Surg.*, 20, 520-526
- Bond, R., McNeil, P. E., Evans, H. und Srebernik, N. (1995), "Metabolic epidermal necrosis in two dogs with different underlying diseases", *Vet. Rec.*, 136, 466-471
- Bostrom, B. M., Xenoulis, P. G., Newman, S. J., Pool, R. R., Fosgate, G. T. und Steiner, J. M. (2013), "Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases", *Vet. J.*, 195, 73-79
- Braganza, J. M., Lee, S. H., McCloy, R. F. und McMahon, M. J. (2011), "Chronic pancreatitis", *Lancet*, 377, 1184-1197
- Brambs, H. J. (1996), "Developmental anomalies and congenital diseases of the pancreas", *Radiologe*, 36, 381-388
- Breider, M. A., Kiely, R. G. und Edwards, J. F. (1985), "Chronic eosinophilic pancreatitis and ulcerative colitis in a horse", *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 186, 809-811
- Brock, C., Nielsen, L. M., Lelic, D. und Drewes, A. M. (2013), "Pathophysiology of chronic pancreatitis", *World J. Gastroenterol.*, 19, 7231-7240
- Burkl, W. (1950), "Über ortsfremde Pankreaszellen in den Pylorusdrüsen beim Menschen", *Virch. Arch.*, 318, 268-288
- Capen, C. C. und La Perle, K. M. D. (2009), "Endokrines System, Langerhans-Inseln", In: McGavin und Zachary, *Pathologie der Haustiere, Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie*, Urban & Fischer Verlag, München, 678-682
- Carrick, J. B., Morris, D. D., Harmon, B. G. und Fawzi, M. (1992), "Hematuria and weight loss in a mare with pancreatic adenocarcinoma", *Cornell Vet.*, 82, 91-97
- Cave, T. A., Evans, H., Hargreaves, J. und Blunden, A. S. (2007), "Metabolic epidermal necrosis in a dog associated with pancreatic adenocarcinoma, hyperglucagonaemia, hyperinsulinaemia and hypoaminoacidaemia", *J. Small Anim. Pract.*, 48, 522-526
- Charles, J. A. (2007), "Pancreas", In: Jubb, Kennedy und Palmer's, *Pathology of domestic animals Bd. 2*, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 389-424
- Churg, A. und Richter, W. R. (1971), "Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct. A light and electron microscopic study", *Am. J. Pathol.*, 63, 521-546
- Coleman, M. G., Robson, M. C. und Harvey, C. (2005), "Pancreatic cyst in a cat", *N. Z. Vet. J.*, 53, 157-159
- Collobert, C., Gillet, J., Sorel, P. und Minnebo, J. (1990), "Chronic pancreatitis associated with diabetes mellitus in a standardbred race horse: a case report", *JEVS*, 10, 58-61
- Cullen, J. M. (2009), "Exokrines Pankreas", In: McGavin und Zachary, *Pathologie der Haustiere, Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie*, Urban & Fischer Verlag, München, 389-427
- Cullen, J. M., James, N. und Lachlan, M. (1995), "Liver, Biliary System, and Exocrine Pancreas", In: Carlton, McGavin und Zachary, *Thomson's special veterinary pathology*, Mosby, St. Louis, 118-124, 313-320

- Dämmrich, K. und Loppnow, H. (1990), "Stoffwechselstörungen", In: Stünzi und Weiss, Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin, Parey Verlag, Berlin, 143-144
- De Brot, S., Junge, H. und Hilbe, M. (2014), "Acinar cell carcinoma of exocrine pancreas in two horses", J. Comp. Pathol., 150, 388-392
- De Cock, H. E., Forman, M. A., Farver, T. B. und Marks, S. L. (2007), "Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats", Vet. Pathol., 44, 39-49
- Doerr, W., Seifert, G. und Uehlinger, E. (1973), "Spezielle pathologische Anatomie Bd. 6", Springer Verlag, Berlin, 7-171
- Durham, A. E., Hughes, K. J., Cottle, H. J., Rendle, D. I. und Boston, R. C. (2009), "Type 2 diabetes mellitus with pancreatic beta cell dysfunction in 3 horses confirmed with minimal model analysis", Equine Vet. J., 41, 924-929
- Dyce, K. M., Sack, W. O. und Wensing, C. J. G. (1991), "Anatomie der Haustiere", Enke Verlag, Stuttgart, 152-153, 160, 237
- Esposito, I., Konukiewicz, B., Schlitter, A. M. und Kloppel, G. (2012), "New insights into the origin of pancreatic cancer. Role of atypical flat lesions in pancreatic carcinogenesis", Pathologe, 33 Suppl 2, 189-193
- Falk, R. H., Comenzo, R. L. und Skinner, M. (1997), "The Systemic Amyloidoses", New England J. Med., 337, 898-909
- Forssmann, A. (1976), "The ultrastructure of the cell types in the endocrine pancreas of the horse", Cell Tissue Res., 167, 179-195
- Frokjaer, J. B., Olesen, S. S. und Drewes, A. M. (2013), "Fibrosis, atrophy, and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms", Pancreas, 42, 1182-1187
- Fukushima, R., Ichikawa, K., Hirabayashi, M., Yamagami, T., Koyama, H., Hirose, H. und Uchino, T. (2004), "A case of canine gastrinoma", J. Vet. Med. Sci., 66, 993-995
- Furuoka, H., Shirakawa, T., Taniyama, H., Ohishi, H., Satoh, H. und Itakura, C. (1989), "Histogenesis of neof ormation in the endocrine pancreas of aging horses", Vet. Pathol., 26, 40-46
- Gal, A., Ridgway, M. D. und Fredrickson, R. L. (2011), "An unusual clinical presentation of a dog with gastrinoma", Can. Vet. J., 52, 641-644
- Germann, S. E., Rutten, M., Derungs, S. B. und Feige, K. (2006), "Multiple endocrine neoplasia-like syndrome in a horse", Vet. Rec., 159, 530-532
- Ghaferi, A. A., Chojnacki, K. A., Long, W. D., Cameron, J. L. und Yeo, C. J. (2008), "Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience", J. Gastrointest. Surg., 12, 382-393
- Giuffre, G., Muscarella, A., Muscara, M., Todaro, P. und Tuccari, G. (1995), "Malignant hypomelanotic melanoma of mules. A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of a case with unknown primary site and widespread metastases", Pathologica, 87, 100-104

- Goutal, C. M., Brugmann, B. L. und Ryan, K. A. (2012), "Insulinoma in Dogs: A Review", J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 48, 151-163
- Gratzl, M., Grube, D., Teutsch, H., Ovtcharoff, W., Höhne-Zell, B. und Reinhardt, A. W. (2005), "Drüsen des Verdauungstraktes", In: Carneiro und Junqueira, Histologie, Springer Verlag, Heidelberg, 272-273, 358-360
- Gribble, D. H. (1972), "The Endocrine System - the Endocrine Pancreas", In: Catcott und Smithcors, Equine Medicine & Surgery, American Veterinary Publications, Inc., Wheaton, Ill., 447-449
- Groom, S. (1994), "Pancreolithiasis in a Holstein-Friesian cow", Can. Vet. J., 35, 244
- Gross, T. L., O'Brien, T. D., Davies, A. P. und Long, R. E. (1990), "Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis", J. Am. Vet. Med. Assoc., 197, 1619-1622
- Grözinger, K. H. und Wanke, M. (1976), "Angeborene Fehlbildungen des Pankreas", In: Beck, Becker, Bender, et al., Pankreas Bd. 3, Springer Verlag, Berlin, 919-941
- Hamir, A. N. (1987), "Verminous pancreatitis in a horse", Vet. Rec., 121, 301-302
- Hamm, M., Rottger, P. und Fiedler, C. (1997), "Pancreas anulare as a rare differential diagnosis of duodenal stenosis in adulthood", Langenbecks Arch. Chir., 382, 307-310
- Hawkins, K. L., Summers, B. A., Kuhajda, F. P. und Smith, C. A. (1987), "Immunocytochemistry of normal pancreatic islets and spontaneous islet cell tumors in dogs", Vet. Pathol., 24, 170-179
- Hayden, D. W., Johnson, K. H., Wolf, C. B. und Westermarck, P. (1988), "AA amyloid-associated gastroenteropathy in a horse", J. Comp. Pathol., 98, 195-204
- He, H., Lu, W. F., Ke, Y. Z. und Zhang, Y. M. (1998), "An experimental study in etiologic effect of pancreas divisum on chronic pancreatitis and its pathogenesis", World J. Gastroenterol., 4, 533-535
- Head, K. W., Cullen, J. M., Dubielzig, R. R., Else, R. W., et al. (2003), "Histological Classification of Tumors of the Pancreas of Domestic Animals", In: Histological Classification of Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals, 2nd series, Vol. X, published by the Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington, DC, 111-118
- Hees, H. (2006), "Verdauungsapparat", In: Sinowatz und Hees, Histologie-Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie, Eigenverlag, München, 279-280
- Helmstaedter, V., Feurle, G. E. und Forssmann, W. G. (1976), "Insulin-, glucagon-, and somatostatin-immunoreactive endocrine cells in the equine pancreas", Cell Tissue Res., 172, 447-454
- Henopp, T., Anlauf, M., Schmitt, A., et al. (2009), "Glucagon cell adenomatosis: a newly recognized disease of the endocrine pancreas", J. Clin. Endocrinol. Metab., 94, 213-217
- Herbach, N., Nagel, L., Zwick, T. und Hermanns, W. (2014), "Multiple glucagon-producing pancreatic neuroendocrine tumors in a horse (Equus caballus)", Vet. Pathol., 51, 607-611

- Hermanns, W. (1999), "Bauchspeicheldrüse, exokriner Anteil", In: Dahme und Weiss, Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, Enke Verlag, Stuttgart, 233-242
- Higgins, G. M. (1926), "An aberrant pancreas in the wall of the gall bladder of the dog", Anat. Rec., 33, 149-161
- Higginson, C. M. (1937), "Pancreatitis of the Horse", Can. J. Comp. Med., 1, 27-36
- Hoffmann, T. F., Leiderer, R., Waldner, H., Arbogast, S. und Messmer, K. (1995), "Ischemia reperfusion of the pancreas: a new in vivo model for acute pancreatitis in rats", Res. Exp. Med. (Berl), 195, 125-144
- Höppener, J. W., Nieuwenhuis, M. G., Vroom, T. M., Ahren, B. und Lips, C. J. (2002), "Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus: consequence or cause?", Mol. Cell. Endocrinol., 197, 205-212
- Inui, K., Yoshino, J., Miyoshi, H., Yamamoto, S. und Kobayashi, T. (2013), "New developments in diagnosis and non-surgical treatment of chronic pancreatitis", J. Gastroenterol. Hepatol., 28 Suppl 4, 108-112
- Jabbour, S. A., Davidovici, B. B. und Wolf, R. (2006), "Rare syndromes", Clin. Dermatol., 24, 299-316
- Jergens, A. E. und Shaw, D. P. (1989), "Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret", J. Am. Vet. Med. Assoc., 194, 269-271
- Johannsen, U. (1986), "Bauchspeicheldrüse", In: Johannsen, Kardeván und Zendulka, Lehrbuch der speziellen Veterinärpathologie, Fischer Verlag, Jena, 286-291
- Johnson, P. J., Wiedmeyer, C. E., Lacarrubba, A., Ganjam, V. K. und Messer, N. T. T. (2012), "Diabetes, insulin resistance, and metabolic syndrome in horses", J. Diabetes Sci. Technol., 6, 534-540
- Johnson, P. J., Wiedmeyer, C. E. und Messer, N. T. (2009), "Conditions of the equine pancreas", Equine Vet. Educ., 21, 26-29
- Kast, A. (1967), "Pankreas und Inselorgane", In: Joest, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere Bd. 6, Parey Verlag, Berlin, 299-337
- Käufer-Weiss, I. (2007), "Bauchspeicheldrüse, exokriner Anteil", In: Dahme und Weiss, Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, Enke Verlag Stuttgart, 169-172
- Kawaguchi, K., Church, S. und Slocombe, R. F. (2004), "Acute necrotising pancreatitis following grain overload in a donkey", Australian Vet. J., 82, 619-621
- Kelley, L. C., Harmon, B. G. und McCaskey, P. C. (1996), "A retrospective study of pancreatic tumors in slaughter cattle", Vet. Pathol., 33, 398-406
- Kim, K. H., Kim, C. D., Ryu, H. S., et al. (1999), "Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis", J. Korean Med. Sci., 14, 578-581
- King, J. M., Kavanaugh, J. F. und Bentinck-Smith, J. (1962), "Diabetes mellitus with pituitary neoplasms in a horse and a dog", Cornell Vet., 52, 133-145

- Kircher, C. H. und Nielsen, S. W. (1976), "Tumours of the pancreas", Bull. World Health Organ., 53, 195-202
- Kiupel, M., Capen, C., Miller, M. A. und Smedley, R. (2008), "Histological classification of tumors of the endocrine system of domestic animals", Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC
- Klöppel, G. (2007), "Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours", Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 21, 15-31
- Klöppel, G. (2011), "Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms", Endocr. Relat. Cancer, 18 Suppl 1, S1-16
- Klöppel, G., Detlefsen, S. und Feyerabend, B. (2004), "Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern", Virch. Arch., 445, 1-8
- König, H., Erich, Sótonyi, P. und Liebich, H.-G. (2009), "Verdauungsapparat, Bauchspeicheldrüse", In: König und Liebich, Anatomie der Haussäugetiere, Schattauer Verlag, Stuttgart, 363-366
- Konishi, K., Izumi, R., Kato, O., Yamaguchi, A. und Miyazaki, I. (1981), "Experimental pancreatolithiasis in the dog", Surgery, 89, 687-691
- Krejs, G. J. (1987), "VIPoma syndrome", Am. J. Med., 82, 37-48
- Kriss, B. (1927), "Zur Kenntnis der Hypoplasie des Pankreas", Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 263, 591-598
- Kuo, S. L., Gananadha, S., Scarlett, C., Gill, A. und Smith, R. (2008), "Sporadic Pancreatic Polypeptide Secreting Tumors (PPomas) of the Pancreas", World J. Surg., 32, 1815-1822
- Kurahashi, M., Miyake, H., Takagi, T. und Tashiro, S. (2004), "Changes of lymphatic flow in case of pancreatic duct obstruction in the pig--as a model of pancreatic cancer", J. Med. Invest., 51, 70-75
- Lavery, S., Pascoe, J. R., Williams, J. W. und Funk, K. A. (1992), "Cholelith causing duodenal obstruction in a horse", J. Am. Vet. Med. Assoc., 201, 751-752
- Leipig, M., Abenthum, K., Wollanke, B., et al. (2014), "A Case of chronic Pancreatitis in a horse", zur Publikation eingereicht
- Lichtensteiger, C. A., Wortman, J. A. und Eigenmann, J. E. (1986), "Functional pituitary acidophil adenoma in a cat with diabetes mellitus and acromegalic features", Vet. Pathol., 23, 518-521
- Liebich, H.-G. (2004), "Anhangsdrüsen Darm ", In: Liebich, Funktionelle Histologie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis, Schattauer Verlag, Stuttgart, 236-238
- Love, B. L., Kehr, H. und Olin, J. L. (2009), "Hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis due to patient non-compliance", J. Clin. Pharm. Ther., 34, 363-367
- Lurye, J. C. und Behrend, E. N. (2001), "Endocrine tumors", Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 31, 1083-1110, ix-x
- Luttges, J., Pierre, E., Zamboni, G., Weh, G., Lietz, H., Kussmann, J. und Klöppel, G. (1997), "Malignant non-epithelial tumors of the pancreas", Pathologe, 18, 233-237

- Mann, F. C. (1922), "An accessory pancreas in the wall of the gall bladder of a dog", *Anat. Rec.*, 23, 351-353
- Mansfield, C. (2012), "Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics, and treatment", *Top. Companion Anim. Med.*, 27, 123-132
- McCraw, B. M. und Slocombe, J. O. (1985), "Strongylus equinus: development and pathological effects in the equine host", *Can. J. Comp. Med.*, 49, 372-383
- McGowan, C. und Freeman, S. (2003), "Abdominal pain in an aged pony", *Equine Vet. Educ.*, 15, 179-181
- Mehring, U. M., Jager, H. J., Kloppel, G. und Hasse, F. M. (1997), "Pancreatic polypeptide secreting endocrine pancreas tumor associated with multiple stomach and duodenal ulcers", *Langenbecks Arch. Chir.*, 382, 134-137
- Meurer, D. G. und Wolf, S. (2007), "Allgemeine Pathologie-Kompendium für die Veterinärmedizin", Schattauer Verlag, Stuttgart, 78
- Milton, H. und Goslow, G. E. (2004), "Vergleichende und funktionelle Anatomie der Wirbeltiere", Springer Verlag, Berlin, 244-245
- Mizuno, T., Hiraoka, H., Yoshioka, C., et al. (2009), "Superficial necrolytic dermatitis associated with extrapancreatic glucagonoma in a dog", *Vet. Dermatol.*, 20, 72-79
- Moore, E. W. und Verine, H. J. (1987), "Pancreatic calcification and stone formation: a thermodynamic model of calcium in pancreatic juice", *Am. J. Physiol.*, 252, G707-718
- Mortenson, M. und Bold, R. J. (2002), "Symptomatic pancreatic polypeptide-secreting tumor of the distal pancreas (PPoma)", *Int. J. Gastrointest. Cancer*, 32, 153-156
- Möstl, E. (2005), "Spezielle Endokrinologie", In: Engelhardt und Breves, *Physiologie der Haustiere*, Enke Verlag, Stuttgart, 483-485
- Muyllé, E., Van Den Hende, C., Deprez, P., Nuytten, J. und Oyaert, W. (1986), "Non-insulin dependent diabetes mellitus in a horse", *Equine Vet. J.*, 18, 145-146
- Myers, R. K. und McGavin, M. D. (2009), "Schädigung von Zellen und Geweben-Pathologische Verkalkung", In: McGavin und Zachary, *Pathologie der Haustiere-Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie*, Urban & Fischer Verlag, München, 46-47
- Newman, S. J., Steiner, J. M., Woosley, K., Williams, D. A. und Barton, L. (2006), "Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog", *J. Vet. Diagn. Invest.*, 18, 115-118
- Ng, W. K. und Tarabain, O. (2009), "Pancreas divisum: a cause of idiopathic acute pancreatitis", *Cmaj*, 180, 949-951
- Nieberle, K. und Cohrs, P. (1970), "Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere Teil 1", Fischer Verlag, Stuttgart, 675-684
- Nordstoga, K., Christophersen, B., Ytrehus, B., et al. (2006), "Pancreatitis associated with hyperlipoproteinaemia type I in mink (*Mustela vison*): earliest detectable changes occur in mitochondria of exocrine cells", *J. Comp. Pathol.*, 134, 320-328

- Oberkirchner, U., Linder, K. E., Zadrozny, L. und Olivry, T. (2010), "Successful treatment of canine necrolytic migratory erythema (superficial necrolytic dermatitis) due to metastatic glucagonoma with octreotide", *Vet. Dermatol.*, 21, 510-516
- Okada, Y., Ochiai, K., Osaki, K., Kimura, T. und Itakura, C. (1998), "Bronchiolar-alveolar carcinoma in a cow", *J. Comp. Pathol.*, 118, 69-74
- Ollivett, T. L., Divers, T. J., Cushing, T., Priest, H., Dawson, D. R., Peters, R. und Stokol, T. (2012), "Acute pancreatitis in two five-day-old Appaloosa foals", *Equine Vet. J.*, 44, 96-99
- Petty, D. P., Lange, A. L., Verster, A. und Hattingh, J. (1992), "Necropsies of eight horses infected with *Strongylus equinus* and *Strongylus edentatus*", *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 63, 66-69
- Pitkaranta, P., Kivisaari, L., Nordling, S., Saari, A. und Schroder, T. (1989), "Experimental chronic pancreatitis in the pig", *Scand. J. Gastroenterol.*, 24, 987-992
- Pohlenz, J. (1991), "Exokrines Pankreas", In: Schulz, Pathologie der Haustiere, Teil 1 Organveränderungen, Fischer Verlag, Jena, 335-341
- Pohlenz, J., von Sandersleben, J. (1990), "Kreislaufstörungen", In: Stünzi und Weiss, Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin, Parey Verlag, Berlin, 204-207
- Ramos-Vara, J. A., Miller, M. A. und Preziosi, D. (2000), "Glucagonoma in a jaguar (*Panthera onca*)", *J. Zoo Wildl. Med.*, 31, 563-565
- Reichert, M. und Rustgi, A. K. (2011), "Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia", *J. Clin. Invest.*, 121, 4572-4578
- Reimann, F. M., Schreiber, M., Lerche, L., Bruning, A. und Stange, E. F. (1997), "Gastrointestinal problems in elderly patients", *Z. Gerontol. Geriatr.*, 30, 208-219
- Reimer, S. B., Pelosi, A., Frank, J. D., Steficek, B. A., Kiupel, M. und Hauptman, J. G. (2005), "Multiple endocrine neoplasia type I in a cat", *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 227, 101-104, 186
- Rendle, D. I., Hewetson, M., Barron, R. und Baily, J. E. (2006), "Tachypnoea and pleural effusion in a mare with metastatic pancreatic adenocarcinoma", *Vet. Rec.*, 159, 356-359
- Reznek, R. (2004), "Islet cell tumours", *Cancer Imaging*, 4, 1-4
- Riede, U. N. und Stolte, M. (1989), "Pankreas", In: Riede, U. N., Schaefer, H. E. und Wehner, H., Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 714-723
- Roccabianca, P., Rondena, M., Paltrinieri, S., et al. (2006), "Multiple endocrine neoplasia type-I-like syndrome in two cats", *Vet. Pathol.*, 43, 345-352
- Ross, M. W., Lowe, J. E., Cooper, B. J., Reimers, T. J. und Froscher, B. A. (1983), "Hypoglycemic seizures in a Shetland pony", *Cornell Vet.*, 73, 151-169
- Rowlatt, U. (1967), "Spontaneous epithelial tumours of the pancreas of mammals", *Br. J. Cancer*, 21, 82-107
- Ruoff, W. W., Baker, D. C., Morgan, S. J. und Abbitt, B. (1986), "Type II diabetes mellitus in a horse", *Equine Vet. J.*, 18, 143-144



- Rüsse, I. und Sinowatz, F. (1991), "Verdauungskanal und Anhangsorgane", In: Rüsse und Sinowatz, Lehrbuch der Embryologie der Haustiere, Parey Verlag, Berlin, 364-365
- Sasikala, M., Talukdar, R., Pavan Kumar, P., et al. (2012), "beta-Cell dysfunction in chronic pancreatitis", Dig. Dis. Sci., 57, 1764-1772
- Savage, C. J. (1999), "Alimentary System - Diseases of the Pancreas", In: Colahan, Merritt, Moore und Mayhew, Equine Medicine and Surgery Bd. 1, Mosby, Goleta, CA, 833-838
- Scharrer, E. und Wolfram, S. (2005), "Funktionen des Dünndarmes und seine Anhangdrüsen", In: Engelhardt und Breves, Physiologie der Haustiere, Enke Verlag, Stuttgart, 383-386
- Schmidt, B., Kappe, A., Spallek, A., Uhlig, A., Schoon, H. A., Coenen, M. und Schusser, G. F. (2010), "Acute necrotising pancreatitis as colic reason in a pony", Pferdeheilk., 26, 775-780
- Schmidt, P. und Dahme, E. (2007), "Inselorgan", In: Dahme und Weiss, Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, Enke Verlag, Stuttgart, 351-354
- Schnorr, B. (2011), "Embryologie der Haustiere", Enke Verlag, Stuttgart, 181-182
- Schulz, L.-C. (1991), "Endokrines Pankreas", In: Schulz, Pathologie der Haustiere, Teil 1 Organveränderungen, Fischer Verlag, Jena, 341-345
- Shaw, D. H. (1988), "Gastrinoma (Zollinger-Ellison Syndrome) in the Dog and cat", Can. Vet. J., 29, 448-452
- Shimada, A., Iwata, K., Morita, T., Umemura, T., Yamaga, Y. und Kagota, K. (1998), "Biliary cirrhosis secondary to obstruction of the common bile duct by ectopic pancreas in a cow", J. Comp. Pathol., 118, 65-68
- Sinowatz, F. (2006), "Endokrine Drüsen", In: Sinowatz und Hees, Histologie-Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie, Eigenverlag, München, 448-450
- Sodhi, K. S., Vyas, S., Khandelwa, N. und Gupta, R. (2010), "Complete pancreatic lipomatosis", Indian J. Gastroenterol., 29, 65
- Song, S. W., Shi, R., Li, B. F. und Liu, Y. F. (2009), "Diagnosis and Treatment of Pancreatic Vasoactive Intestinal Peptide Endocrine Tumors", Pancreas, 38, 811-814
- Stangassinger, M. (2005), "Ausrichtung der Stoffwechselkontrolle", In: Engelhardt und Breves, Physiologie der Haustiere, Enke Verlag, Stuttgart, 596-598
- Stevens, T., Conwell, D. L. und Zuccaro, G. (2004), "Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments", Am. J. Gastroenterol., 99, 2256-2270
- Stöber, M. (2006), "Krankheiten der Bauchspeicheldrüse", In: Dierksen, Gründer und Stöber, Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, Parey Verlag, Stuttgart, 665-700
- Taintor, J., Sartin, E. A., Walldridge, B. M. und Schumacher, J. (2006), "Acute pancreatitis in a 3-day-old foal", J. Vet. Intern. Med., 20, 210-212
- Talbot, W. A., Kipar, A., Edwards, G. B. und Singer, E. R. (2011), "Acute necrotising pancreatitis in three ponies", Tierärztl. Prax. Ausg. G. Grosstiere Nutztiere, 39, 393-396

- Tanaka, T., Ichiba, Y., Fujii, Y., Itoh, H., Kodama, O. und Dohi, K. (1988), "New canine model of chronic pancreatitis due to chronic ischemia with incomplete pancreatic duct obstruction", *Digestion*, 41, 149-155
- Tang, S., Beharry, S. und Durie, P. R. (1997), "Postnatal development of the rat exocrine pancreas. II. Effects of protein-calorie malnutrition on amylase secretion and CCK receptor binding", *Pancreas*, 15, 335-344
- Tasker, J. B., Whiteman, C. E. und Martin, B. R. (1966), "Diabetes mellitus in the horse", *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 149, 393-399
- Tharwat, M. und Buczinski, S. (2012), "Diagnostic ultrasonography in cattle with abdominal fat necrosis", *Can. Vet. J.*, 53, 41-46
- Torres, S., Johnson, K., McKeever, P. und Hardy, R. (1997), "Superficial necrolytic dermatitis and a pancreatic endocrine tumour in a dog", *J. Small Anim. Pract.*, 38, 246-250
- Tsai, K. L., Starr-Moss, A. N., Venkataraman, G. M., Robinson, C., Kennedy, L. J., Steiner, J. M. und Clark, L. A. (2013), "Alleles of the major histocompatibility complex play a role in the pathogenesis of pancreatic acinar atrophy in dogs", *Immunogenetics*, 65, 501-509
- Vaideeswar, P. und Chetty, R. (2011), "Amyloidosis of exocrine pancreas", *J. Postgrad. Med.*, 57, 61-62
- Van Geenen, E. J., Smits, M. M., Schreuder, T. C., Van Der Peet, D. L., Bloemena, E. und Mulder, C. J. (2010), "Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease", *Pancreas*, 39, 1185-1190
- Velling, K. (1975), "Bovine pancreolithiasis in Denmark", *Acta Vet. Scand.*, 16, 327-340
- Victor, A., Cairoli, C. V., Rodriguez, M. S., Vale, H. L. und Vartabedian, A. (2001), "Multiple endocrine neoplasia in a dog. A case report: Association of insulinoma, corticoadrenal adenoma and pituitary tumor", *Revista Cientifica-Facultad De Ciencias Veterinarias*, 11, 473-478
- Vollmerhaus, B. und Roos, H. (2004), "Speiseröhre, Magen, Darm, Darmanhangsdrüsen", In: Nickel, Schummer und Seiferle, *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Bd. 2*, Parey Verlag, Stuttgart, 138-213
- Waibl, H., Wilkens, H. und Münster, W. (2005), "Arterien, Arteriae", In: Nickel, Schummer und Seiferle, *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Bd. 3*, Parey Verlag, Stuttgart, 166-176
- Waite, L. H., Cebra, C. K., Tornquist, S. J. und Löhr, C. V. (2006), "Panniculitis in a horse with peripancreatitis and pancreatic fibrosis", *J. Vet. Diagn. Invest.*, 18, 405-408
- Welsch, U. (2006), "Lehrbuch Histologie", Urban & Fischer Verlag, München, 362-366, 398-403
- Weyrauch, K. D., Smollich, A. und Johanna, P. (1998), "Histologiekurs für Veterinärmediziner", Enke Verlag, Stuttgart, 132
- White, S. L. (1993), "Fat necrosis in horses", *J. Equine Vet. Sci.*, 13, 615-616
- World Health Organization (WHO) (2013), "Diabetes", Fact sheet N°312, reviewed October 2013, (Online im Internet:) URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, Stand: 16.09.2014, 17:15

- World Health Organization (WHO) (2014), "About Diabetes", (Online im Internet:) URL: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/), Stand: 16.09.2014, 17:15
- Willemer, S. und Adler, G. (1989), "Histochemical and ultrastructural characteristics of tubular complexes in human acute pancreatitis", *Dig. Dis. Sci.*, 34, 46-55
- Williams, D. A. (1996), "The Pancreas", In: Guilford, Center, Strombeck, Williams und Meyer, Strombeck's small animal gastroenterology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 381-403
- Wissdorf, H., Gerhards, H., Huskamp, B. und Deegen, E. (2010), "Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes", M. & H. Schaper Verlag, Hannover, 715-717
- Wu, X. M., Liao, Y. W., Ji, K. Q., Li, G. F. und Zang, B. (2012), "The trophic effect of cholecystokinin on the pancreas declines in rats on total parenteral nutrition", *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*, 96, 214-219
- Xenoulis, P. G., Suchodolski, J. S. und Steiner, J. M. (2008), "Chronic pancreatitis in dogs and cats", *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 30, 166-180; quiz 180-161
- Yamout, S. Z., Nieto, J. E., Anderson, J., De Cock, H. E., Vapniarsky, N. und Aleman, M. (2012), "Pathological evidence of pancreatitis in 43 horses (1986-2011)", *Equine Vet. J. Suppl.*, 45-50
- Yogi, Y., Shibue, T. und Hashimoto, S. (1987), "Annular pancreas detected in adults, diagnosed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography: report of four cases", *Gastroenterol. Jpn.*, 22, 92-99
- Zietzschmann, O. (1955), "Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere", Parey Verlag, Berlin, 457-458

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Feste, glatte Umfangsvermehrung ohne eindeutig erkennbare Lämpchen .....	77
Abbildung 2:	Schnittflächen: Lämpchen getrennt durch hellgraue Bindegewebs-septen, abschnittsweise durchsetzt von Hohlräumen .....	77
Abbildung 3:	Pankreas eines 0 Tage alten Fohlens (links: HE; rechts: Masson-Trichrom).....	80
Abbildung 4:	Pankreas eines 11 Jahre alten Pferdes (HE) .....	80
Abbildung 5:	Relative Häufigkeit der peripankreatischen Blutungen in den einzelnen Altersklassen.....	82
Abbildung 6:	Relative Häufigkeit der interstitiellen Blutungen in den einzelnen Altersklassen .....	84
Abbildung 7:	Relative Häufigkeit der Blutungen in den Gängen in den einzelnen Altersklassen .....	86
Abbildung 8:	Interstitielle Hyperämie und Dilatation der Kapillaren in der Lämpchenperipherie (HE) .....	88
Abbildung 9:	Relative Häufigkeit der interstitiellen Hyperämie in den einzelnen Altersklassen .....	88
Abbildung 10:	Hyperämie in den Inseln (HE) .....	89
Abbildung 11:	Relative Häufigkeit der Hyperämie in den Inseln in den einzelnen Altersklassen .....	90
Abbildung 12:	Lipomatose (HE) .....	91
Abbildung 13:	Relative Häufigkeit der Lipomatose in den einzelnen Altersklassen .....	92
Abbildung 14:	Peripankreatische Fettgewebsnekrosen (HE) .....	93
Abbildung 15:	Relative Häufigkeit der peripankreatischen Fettgewebsnekrosen in den einzelnen Altersklassen.....	94
Abbildung 16:	Intrapankreatische Fettgewebsnekrose (links: HE; rechts: im polarisierten Licht).....	94
Abbildung 17:	Relative Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebsnekrosen in den einzelnen Altersklassen.....	95
Abbildung 18:	Zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym (HE) .....	97
Abbildung 19:	Relative Häufigkeit der Verkalkungsherde im Parenchym in den einzelnen Altersklassen.....	97

Abbildung 20:	Lymphozytäre Entzündung in der Wand eines Pankreasgangs (HE).....	99
Abbildung 21:	Steatitis (HE) .....	100
Abbildung 22:	Chronisch-fibrosierende Pankreatitis (links: HE; rechts: Masson-Trichrom).....	101
Abbildung 23:	Hochgradige diffuse Fibrosierung mit Atrophie der Azini (HE); Verwachsung mit Dickdarmteilen (oben).....	103
Abbildung 24:	Azinär-duktales Metaplasie: Azinäres Parenchym durch tubuläre Komplexe ersetzt (HE) .....	103
Abbildung 25:	Duktales Dysplasie und muzinöse Metaplasie des Gangepithels (HE).....	104
Abbildung 26:	Mitbeteiligung des Pankreas bei einem malignen Lymphom (links: HE; rechts: Giemsa).....	105
Abbildung 27:	Metastasierung eines malignen Melanoms in das Pankreas (HE) .	106
Abbildung 28:	Insulinom (HE) .....	107
Abbildung 29:	Positive Immunreaktivität für Insulin (Immunhistochemie anti Insulin).....	107
Abbildung 30:	Relative Häufigkeit der Tumore bzw. Tumormetastasen in den einzelnen Altersklassen.....	108

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Sektionsprotokoll .....	54
Tabelle 2:	Protokoll zur Erfassung der Messgröße Gewicht .....	55
Tabelle 3:	Auswertungsprotokoll Pankreas .....	71
Tabelle 4:	Altersklassenverteilung .....	73
Tabelle 5:	Geschlechterverteilung innerhalb der Altersklassen .....	73
Tabelle 6:	Relative Gewichte der Pankreata getrennt nach Altersklassen .....	74
Tabelle 7:	Rassenverteilung .....	75
Tabelle 8:	Rassenverteilung innerhalb der Altersklassen .....	75
Tabelle 9:	Anzahl der Pankreata in Abhängigkeit vom Autolysegrad .....	78
Tabelle 10:	Anzahl der Pankreata mit unterschiedlichem Ausmaß an Fäulnis- emphysemen/-bakterien in Abhängigkeit vom Autolysegrad .....	79
Tabelle 11:	Relative Häufigkeit der peripankreatischen Blutungen nach Geschlecht .....	83
Tabelle 12:	Relative Häufigkeit der interstitiellen Blutungen nach Geschlecht .....	85
Tabelle 13:	Relative Häufigkeit der intrapankreatischen Fettgewebsnekrosen nach Geschlecht .....	96
Tabelle 14:	Abkürzungen und deren jeweilige Bedeutung in den Auswertungs- protokollen .....	144
Tabelle 15:	Einstufung der errechneten Mittelwerte des Autolysegrads .....	144
Tabelle 16:	Einstufung der errechneten Mittelwerte der Einzelbefunde .....	144

## **11 Anhang**

### **11.1 Lösungen zu den Färbungen**

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Lösungen zu den einzelnen Färbungen aufgeführt.

#### **11.1.1 Hämalaun-Eosin(HE)-Färbung**

Eosin-Lösung:

- 10 g Eosin gelblich (AppliChem., Darmstadt, Nr. A0822)
- heiß lösen in 1000 ml Aqua dest., dann Filtrierung
- 1,5 ml Eisessig (Merck, Darmstadt, Nr. 10063)

#### **11.1.2 Giemsa-Färbung**

##### **11.1.2.1 Giemsa-Gebrauchslösung**

- 97,50 ml Di-Kaliumdihydrogenphosphat 13,61 g/l (Merck, Darmstadt, Nr. 105104)
- 2,50 ml Di-Natriumhydrogenphosphat-dihydrat 17,80 g/l (Merck, Darmstadt, Nr. 106580)
- 7,00 ml Giemsa-Stammlösung (Merck, Darmstadt, Nr. 109204)
- Einstellung auf pH-Wert 5,0 mit 0,1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr. 109060) bzw. 0,1 N Natronlauge (Merck, Darmstadt, Nr. 109141)

##### **11.1.2.2 Essigsäure 5 %**

- 1000 ml Aqua dest.
- 5 ml Eisessig (Merck, Darmstadt, Nr. 10063)

#### **11.1.3 Kossa-Färbung**

##### **11.1.3.1 Silbernitratlösung 5 %**

- 25 g Silbernitratlösung
- 500 ml Aqua dest.

**11.1.3.2 Natriumthiosulfat 5 %**

- 25 g Natriumthiosulfat
- 500 ml Aqua dest.

**11.1.3.3 Kernechtrot 0,1 %**

- 50 g Aluminiumsulfat
- 1000 ml Aqua dest.
- 1 g Kernechtrot
- heiß lösen und Filtrierung nach dem Erkalten

**11.1.4 Masson-Trichrom-Färbung****11.1.4.1 Weigert's Eisenhämatoxylin**

Lösung A:

- 10 g Hämatoxylin
- 1000 ml Ethanol 96 %
- evtl. Erwärmung zum Lösen, dann eine Woche Reifung

Lösung B:

- 11,6 g Eisenchlorid
- 980 ml Aqua dest.
- 10 ml Salzsäure 25 %

Mischung von Lösung A und Lösung B vor Gebrauch im Verhältnis 1:1

**11.1.4.2 HCl-Stammlösung 1 %**

- 7000 ml Ethanol 96 %
- 2500 ml Aqua dest.
- 100 ml Salzsäure 25 %

**11.1.4.3 HCl-Gebrauchslösung**

- 100 ml HCl-Alkohol-Stammlösung
- 100 ml Ethanol 70 %



**11.1.4.4 Azophloxin-Lösung**

- 1,25 g Azophloxin
- 250 ml Aqua dest.
- 0,5 ml Eisessig

**11.1.4.5 Rote-Farbe-Stammlösung**

Lösung A:

- 500 ml Aqua dest.
- kochen
- 5 g Säurefuchsin (Rubin S)
- 5 ml Eisessig
- Abkühlung in geschlossener Flasche

Lösung B:

- 1000 ml Aqua dest.
- kochen
- 10 g Xylidin Ponceau
- 10 ml Eisessig
- Abkühlung in geschlossener Flasche

**11.1.4.6 Rote-Farbe-Gebrauchslösung**

- 20 ml Lösung A
- 80 ml Lösung B
- 20 ml Azophloxin Lösung (siehe Anhang 11.1.4.4)
- gemeinsame Filtrierung

**11.1.4.7 Eisessigsäure 0,5 %**

- 10000 ml Aqua dest.
- 50 ml Eisessig

**11.1.4.8 Phosphorwolframsäure - Orange G**

- 15 g Wolframphosphorsäure-Hydrat (bzw. Molybdätophosphorsäure-Hydrat)
- 10 g Orange G

- 500 ml Aqua dest.

#### **11.1.4.9 Anilinblau**

- 10 g Anilinblau
- 1000 ml Aqua dest.
- 10 ml Eisessig
- kalt ansetzen
- 50 ml Eisessig

#### **11.1.5 PAS-Reaktion**

##### **11.1.5.1 Perjodsäure 1 %**

Lösung A:

- 10 g Perjodsäure
- 1000 ml Aqua dest.

Lösung B:

- 1,6 g Natriumacetat
- 100 ml Aqua dest.

getrenntes Ansetzen der Lösungen, dann Mischung und Aufbewahrung im Kühlschrank

##### **11.1.5.2 Schiffssches Reagenz**

bezugsfertig von Roth; Aufbewahrung in einer mit Paraplast verschlossenen Küvette im dunklen Kühlschrank, Haltbarkeit der Lösung mehrere Wochen; Verwerfung bei Rotfärbung

#### **11.1.6 Turnbull-Färbung**

##### **11.1.6.1 Ammoniumsulfidlösung 10 %**

- 50 ml Ammoniumsulfid (Merck, Darmstadt, Nr. 1.05442)
- 50 ml Aqua dest.

**11.1.6.2 Kaliumhexacyanoferrat (III) 20 %**

- 10 g Kaliumhexacyanoferrat (III) (AppliChem., Darmstadt, Nr. A2179)
- 50 ml Aqua dest.
- 50 ml Salzsäure 1 % (siehe Anhang 11.1.6.3)

**11.1.6.3 Salzsäure 1 %**

- 40 ml Salzsäure 25 % (AppliChem., Darmstadt, Nr. A 0658)
- 960 ml Aqua dest.

**11.1.6.4 Kernechtrot 0,1 %**

- 50 g Aluminiumsulfat (Merck, Darmstadt, Nr. 1102)
- 1000 ml Aqua dest.
- 1 g Kernechtrot (Merck, Darmstadt, Nr. 15939)

**11.1.7 Immunhistochemische Reaktionen****11.1.7.1 10 mM Citratpuffer pH-Wert 6,0**

Für 2000 ml Gebrauchslösung:

- Lösen von 4,2 g Citronensäure in 2000 ml Aqua dest.
- Einstellung auf pH-Wert 6,0 mit 2 N NaOH

**11.1.7.2 Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 1 %**

- 6 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 % (Merck KGaA, Darmstadt)
- 174 ml Aqua dest.

**11.1.7.3 Tris buffered saline (TBS) pH-Wert 7,6**

Für 2000 ml Stammlösung für TBS-Puffer pH-Wert 7,6:

- lösen von 121 g TRIS in 1900 ml Aqua dest.
- lösen von 90 g NaCl darin
- Einstellung des pH-Werts auf pH 7,6 mit HCl 25 %
- auffüllen auf 2000 ml

Für Gebrauchslösung:

- Verdünnung der Stammlösung 1:10 mit Aqua dest.

#### **11.1.7.4 DAB pH-Wert 7,0**

- 1 Tablette von 3,3'-Diaminobenzidin Tetrahydrochlorid-dihydrat (DAB)
- 10 ml Aqua dest.
- auflösen der Tablette 1 h geschützt vor dem Sonnenlicht
- hinzufügen von 1 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 % (Merck KGaA, Darmstadt) pro 1 ml DAB-Lösung direkt vor der Benutzung

#### **11.1.7.5 Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 3 %**

- 6 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 % (Merck KGaA, Darmstadt)
- 54 ml Aqua dest.

## **11.2 Auswertungsprotokolle aller Pankreata**

Die nachfolgenden Abschnitte enthalten die Legende und die Zeichenerklärung für die Auswertungsprotokolle sowie die tabellarische Darstellung der Auswertungsprotokolle.

### **11.2.1 Legende und Zeichenerklärung**

In Tabelle 14 sind die Abkürzungen, welche in den Auswertungsprotokollen verwendet werden, mit ihrer jeweiligen Bedeutung aufgeführt.

Abkürzung	Bedeutung
m	männlich
w	weiblich
mk	männlich kastriert
f	fokal
mf	multifokal
d	diffus
a	ausgedehnt

**Tabelle 14:** Abkürzungen und deren jeweilige Bedeutung in den Auswertungsprotokollen

Die Einstufung der errechneten Mittelwerte des Autolysegrads aller Schnitte eines Pankreas ist in Tabelle 15 dargestellt.

frisch	0 - 0,50
geringgradig autolytisch	0,51 - 1,50
mittelgradig autolytisch	1,51 - 2,50
hochgradig autolytisch	≥ 2,51
Fäulnis	F

**Tabelle 15:** Einstufung der errechneten Mittelwerte des Autolysegrads

In Tabelle 16 ist die Einstufung der errechneten Mittelwerte aller Schnitte eines Pankreas für den jeweiligen pathologischen Einzelbefund aufgeführt.

sehr geringgradig	0 - 0,50
geringgradig	0,51 - 1,50
mittelgradig	1,51 - 2,50
hochgradig	≥ 2,51

**Tabelle 16:** Einstufung der errechneten Mittelwerte der Einzelbefunde

### **11.2.2 Tabellarische Darstellung der Auswertungsprotokolle**

Auf den nachfolgenden Seiten sind zur übersichtlicheren Darstellung die Auswertungsprotokolle im Querformat dargestellt. Hier sind nicht wie in Tabelle 3, Abschnitt 3.7, alle Beurteilungsmerkmale aufgeführt, sondern nur die, die einen pathologischen Befund aufwiesen.

Sektionsnr.:	859/08	957/08	240/09	271/09	412/09	424/09
Gesamtgutachten:	Adenokarzinom Lunge und Metastasen in Nebenniere	Femurfraktur, chron. ulzerierende Keratitis, Adenom/Hyperplasie Nierenbecken, Zyste Harnblasenwand	Herzinfarkt, Myokarditis	Beckenfraktur, arthrotische Veränd. Gelenke, Cushing-Syndrom und Bewegungsstörungen	Vergiftung Oleander/Liguster	Malignes Lymphom
Rasse:	Bay. Warmblut	Warmblut	Bay. Warmblut	Warmblut	Süddt. Kaltblut	Warmblut
Alter (in Jahren):	14	25	12	29	5	15
Geschlecht:	w	mk	mk	w	mk	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	fehlt	320	340	340	299	370
Rel. Pankreasgewicht in %:	fehlt	0,058	0,049	0,057	0,040	0,067
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	1,2	1,8	1,2	F	0,6	0
Fäulnisemphysem				1		
Perip. Blutungen (f/mf/d):		0,6 mf	1,4 mf		1 mf	2 mf
Interst.: Blutungen (h/mf/d):	0,4 mf	1 mf	1 mf			1,4 mf
Hyperämie:	1,6	1	1,2	1	1,8	2,4
Fibrose (f/mf/d):				1,75 d		
Parenchym: Fibrose (f/mf/d):				1,75 d		
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:		0,2				
Intrap. Fettgewebe:		0,2	0,8		1,8	1,6
Inseln: Hyperämie:			0,6		0,8	1,6
Sonstige Befunde:				Zirkulär geschichtete Verkalkungen im Parenchym 1,5 mf		
Diagnose bzgl. Pankreas:	Sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen;	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen;	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr.	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. interst. Hyper-	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst.

		ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe	ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	interst. Hyperämie; mgr. diffuse chron. interst. u. parenchymatöse Fibrose; ggr. mf zirkulär geschichtete Verkalkungs-herde im Parenchym	ämie; mgr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Hyperämie; mgr. intrap. Fettgewebe; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln
--	--	--	---	--	--	---

Sektionsnr.:	505/09	580/09	597/09	600/09	604/09	608/09
Gesamtgutachten:	Trümmerfraktur Kronbein linke Vglm.	Adenom in Schilddrüse, Kardiomyopathie	Stirnhöhlenentzündung, Nekrose um Zähne bis auf Knochen	Ileus mit nachfolgender Magenruptur	Malignes Lymphom	Glaukom, Beckenfraktur, Struma parenchymatosa diffusa
Rasse:	Isländer	Warmblut	Warmblut	Bay. Warmblut	Warmblut	Warmblut
Alter (in Jahren):	7	18	10	12	13	18
Geschlecht:	mk	mk	mk	mk	mk	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	260	400	350	340	435	360
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,104	0,067	0,058	0,057	0,062	0,058
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	2,2	F	F	F	1,4	F
Fäulnisemphysem		2,25	2	2		1,2
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1 mf		0,2 mf		1,4 mf	1 mf
Interst. Blutungen (f/mf/d):	0,2 mf				1,2 mf	
Hyperämie:	0,8				0,6	
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):			0,8 mf			
Intrap. Fettgewebe:		0,5	1,2	0,2		0,4
Nekrose (f/mf/d):			1 mf			
Diagnose bzgl. Pankreas:	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	Mgr. ausgebildete Fäulnisemphyse; sehr ggr. intrap. Fett-	Mgr. ausgebildete Fäulnisemphyse; sehr ggr. mf perip. Blutungen;	Mgr. ausgebildete Fäulnisemphyse; sehr ggr. intrap.	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr. mf perip. Blutungen;

		gewebe	ggr. mf perip. Fett- gewebs- nekrose; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose	Fett- gewebe		sehr ggr. intrap. Fett- gewebe
--	--	--------	--	-----------------	--	---

Sektionsnr.:	642/09	656/09	706/09	707/09	708/09	714/09
Gesamtgutachten:	Tumor cranial linke Niere	Borna- virusinfek- tion	Ileum- ruptur mit diffuser Peritonitis	Augen- probleme	Zentrale Blindheit	Parasiten- granulom Leber, Plexus- cholesteat om
Rasse:	Franz. Warmblut	Vollblut	Süddt. Kaltblut	Isländer	Holsteiner Warmblut	Arab. Vollblut
Alter (in Jahren):	20	6	9	12	9	24
Geschlecht:	mk	w	m	m	mk	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	350	290	480	485	485	450
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,056	0,058	0,060	0,162	0,069	0,110
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	F	F	0	0	0	2
Fäulnis- emphysem		2				
Fäulnisbakterien	2,2					
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1,2 mf	1 mf	2 mf	1,6 mf	1 mf	1,4 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	1 mf		1,33 mf	1,2 mf		0,8 mf
Hyperämie:		2	1,33	2	2	1,2
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:			0,33			
Intrap. Fettgewebe:		3	0,67		0,4	
Nekrose (f/mf/d):		1 mf				
Inseln: Hyperämie:			1	1	1,6	
Sonstige Befunde:	Bildung eines Blutsees 0,6					
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Mgr. Infiltration von Fäulnis- bakterien; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf	Mgr. ausge- bildete Fäulnis- emphy- seme; ggr. mf perip. Blutungen; mgr.	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyper- ämie; sehr	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr interst. Hyperämie ; ggr.	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. interst. Hyper- ämie; sehr ggr. intrap. Fett-	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Hyperämie

	interst. Blutungen; ggr. Blutsee- bildung	interst. Hyper- ämie; hgr. intrap. Fett- gewebe mit ggr. mf Nekrose	ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; ggr. intrap. Fett- gewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Hyperämie in mehreren Inseln	gewebe; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	
--	---	--	--	---------------------------------------	--	--

Sektionsnr.:	738/09	757/09	776/09	785/09	800/09	822/09
Gesamtgutachten:	Keine Sektion	Hgr. chron. granu- lierende, floride, fibrinös- eitrige Entzün- dung re. cran. Facies articularis des 2 HW	Eitrig-ein- schmelzen de Osteo- myelitis, Rhodo- coccus equi- Infektion	Borna- virusinfek- tion – Veränd. in Gehirn u. in Hypophyse	Hgr. chron. Nephro- pathie mit hgr. interst. Fibrose	Chron. Myo- karditis, Perforation Zäkum, Peritonitis, Adenome in Schild- drüse, Neben- niere u. Hypophyse
Rasse:	Kaltblut	Friese	Arab. Vollblut	Dt. Reitpony	Traber	Un- garisches Warmblut
Alter (in Jahren):	9,5	2,5 Mo	2,5 Mo	16	14	23
Geschlecht:	w	m	w	w	mk	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	670	83	81	257	345	470
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,094	0,059	0,09	0,073	0,069	0,085
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	0,6	0	0	0	0	1,8
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1,2 mf	1,33 mf	0,4 mf	0,8 mf	2 mf	1,8 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,4 mf	0,67 mf		0,8 mf	0,6 mf	0,8 mf
Hyperämie:	1,4	1,34	1,6	1,8	1	1,2
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):	0,6 mf					
Intrap. Fettgewebe:	0,8	2	1,6	0,6		0,2
Nekrose (f/mf/d):	0,6mf	0,67 mf		0,2 f		
Inseln: Hyperämie:						0,6
Sonstige Befunde:			Fohlen typisches Bild			
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr.	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; mgr.	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf



	mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie ; ggr. mf Nekrose des perip. Fettgewebes; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose	interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie ; mgr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose	interst. Hyperämie; mgr. intrap. Fettgewebe	interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln
--	--	---	---	--	---	--

Sektionsnr.:	874/09	885/09	897/09	898/09	E 916/09	971/09
Gesamtgutachten:	Hgr. interst. Pneumonie, Herzinsuffizienz, Lungenödem	Chron. Hufrehe,-abszesse	Spondylose T, Spondylarthrose BWS	Knorpelverlust Tarsalgelenk, Verkalkung Gefäße, ZNS-Symptomatik, Apathie, Inappetenz	Nicht angegeben	Hämolyse in Leber, axonale Sphäroide in Hals- und Brustmark
Rasse:	Österr. Warmblut	Haflinger	Haflinger	Przewalski-Pferd	Nicht angegeben	Quarter Horse
Alter (in Jahren):	12	17	18	23	8	15
Geschlecht:	mk	w	w	m	mk	m
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	235	500	330	245	fehlt	265
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,039	0,1	0,066	0,093	fehlt	0,053
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	0	0,2	0	0,75	0	0
Perip. Blutungen (f/mf/d):	2 mf	1,2 mf	1,4 mf	1,5 mf	1,2 mf	0,33 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,8 mf	1,2 mf	0,6 mf	1 mf	0,2 mf	
Hyperämie:	1,8	1,8	2	2	2	1,67
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:		0,4		0,25	0,4	
Intrap. Fettgewebe:	1,4				0,8	
Inseln: Hyperämie:	1	1,4	1,2	1,5		1
Sonstige Befunde:				Neoplast. Bereich teils von BG umgeben; von BGs septen durchzogen; neoplast. Zellen in Nester unterteilt; mgr. interst. Hyperämie im Stroma;		

				neoplast. Zellen rund bis polygonal, eosinophiles, fein granuläres Zytoplasma; runden kleinen Kern; mgr. bis hgr. diffuse zytoplasmatische Immunreaktivität für Insulin		
Diagnose bzgl. Pankreas:	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; ggr. Hyperämie in Inseln; Insulinom	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; ggr. intrap. Fettgewebe	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln

Sektionsnr.:	974/09	1078/09	1099/09	1124/09	1128/09	1137/09
Gesamtgutachten:	Magenruptur, Magenulzera, Kolitis X	Hgr. Arthrose Hüftgelenk	Chron. Zystitis, chron. Nephritis, Ovaratrophy, Magenüberladung	Spondylarthroparese	Verkalkung u. Fibroelastose Endokard, Epilepsie	Nekrot. Enteritis mit Nachweis von Clostridien
Rasse:	Süddt. Kaltblut	Polo	Hannoveraner Warmblut	Haflinger	Bay. Warmblut	Traber
Alter (in Jahren):	5	36	23	17	15	15
Geschlecht:	mk	mk	w	mk	mk	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	377	235	390	51 (Teil)	214	584
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,047	0,047	0,065	0,010 (Teil)	0,036	0,097
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	1,2	F	2	0,8	0	2
Fäulnisempysem		2				
Perip. Blutungen (f/mf/d):			1,2 mf	1,25 mf	0,5 mf	1,4 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,2 mf		0,4 mf	1,25 mf	1,25 mf	1,2 mf

Hyperämie:	1,4	1	2	2	1,5	2
Fibrose (f/mf/d):			1 d			
Parenchym: Fibrose (f/mf/d):			1d			
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:				0,75		
Intrap. Fettgewebe:	0,4			0,25		0,2
Inseln Hyperämie:	0,8		0,4	2	1	1
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie ; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; ggr. interst. Hyperämie	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. diffuse chron. interst. u. parenchymatöse Fibrose; sehr ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie ; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln

<b>Sektionsnr.:</b>	1205/09	1244/09	1277/09	1283/09
Gesamtgutachten:	Hypophysen-Mikroadenome, OK Fraktur	Augenprobleme	Knochenzysten Krongelenk	Herzgeräusche
Rasse:	Traber	Quarter Horse	Württembergischer Warmblut	Argent. Polopferd
Alter (in Jahren):	15	20	3	20
Geschlecht:	w	w	w	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	410	340	400	370
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,068	0,071	0,067	0,080
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>				
Autolysegrad:	1,2	0,8	2	0,6
Perip. Blutungen (f/mf/d):		1,8 mf	1,2 mf	1,4 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,6 mf	0,6 mf	0,6 mf	1 mf
Hyperämie:	2	1,2	1	1,4

Ausführungsgänge: Lumen: Blut:	0,2			
Intrap. Fettgewebe:	0,2	0,2		
Inseln: Hyperämie:	1	0,6		0,8
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln

<b>Sektionsnr.:</b>	2/10	18/10	77/10	80/10	107/10	140/10
Gesamtgutachten:	Rhodococcus -Infektion, Alopecia areata	Hgr. chron.-aktive Rhinitis, Siebbein-hämatom	Endokard-fibrose, Hornhaut-ulkus, Kardiomyopathie	Herzmiß-bildung-Herzinsuffizienz	Ösophagus-divertikel mit Perforation	Kolon-obstipation, chron. Magen-ulzera
Rasse:	Friese	Knabstrupper	Oldenburger	Haflinger	Friese	Paint
Alter (in Jahren):	4	16,5	17	2	13	6
Geschlecht:	m	w	mk	mk	mk	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	Zyste am Pankreas ca. 2 cm Ø	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	345	435	33	210	347	350
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,053	0,067	0,051	0,053	0,05	0,083
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	F	1	0,4	0	0	0
Fäulnis-emphysem	0,6					
Perip. Blutungen (f/mf/d):	0,2 f	0,6 mf	1,2 mf	1 mf	1 mf	1 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):		0,2 f	0,4 f	0,33 f	0,4 mf	0,4 mf
Hyperämie:		1,4	1	0,67	1,8	1,2
Intrap. Fettgewebe:			0,2			0,2
Inseln: Hyperämie:		0,4	1,6		1,4	
Sonstige Befunde:	Zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym 0,6 mf					
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; sehr ggr.	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr.	Ggr. mf perip. Blutungen ; sehr ggr. mf interst.

	fokale perip. Blutungen; ggr. mf zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym	interst. Blutung; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	interst. Blutung; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. Fettgewebe; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	interst. Blutung; ggr. interst. Hyperämie;	mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe
--	--	---	--	--	---	--

<b>Sektionsnr.:</b>	158/10	159/10	160/10	168/10	219/10	220/10
<b>Gesamtgutachten:</b>	Nicht-eitrige Meningo-encephalitis, Schultergelenksarthrose	Lipoma pendulans	Kolonruptur	Nephritis, Hämomelasma ilei	Magenruptur mit resultierender Peritonitis und Hepatitis, akutes Nierenversagen	Malignes Lymphom
<b>Rasse:</b>	Isländer	Tinker	Warmblut	Warmblut	Friese	Württemberg-Warmblut
<b>Alter (in Jahren):</b>	22	15	20	30	17	18
<b>Geschlecht:</b>	w	w	mk	mk	m	mk
<b>Wichtige makro. Befunde:</b>	o.b.B	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
<b>Abs. Pankreasgewicht in g:</b>	220	260	300	390	340	400
<b>Rel. Pankreasgewicht in %:</b>	0,073	0,052	0,05	0,065	0,062	0,080

<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
<b>Autolysegrad:</b>	0	2	0	F	1,6	0,4
<b>Fäulnis-empysem</b>				1,8		
<b>Perip. Blutungen (f/mf/d):</b>	0,4 mf	1 mf	1,6 mf	1 mf	1,2 mf	0,8 mf
<b>Interst.: Blutungen (f/mf/d):</b>	0,2 mf	0,2 f	0,4 mf		0,2 mf	0,8 mf
<b>Hyperämie:</b>	1	0,8	1,8		1	1,6
<b>Infiltr.: Lymphozyten (f/mf/d):</b>						2,4 mf
<b>Parenchym: Blutungen (f/mf/d):</b>						0,2 f
<b>Ausführungsgänge: Lumen: Blut:</b>			1,4			
<b>Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):</b>					0,2 f	
<b>Intrap. Fettgewebe:</b>	0,2		0,2		0,2	1,4
<b>Nekrose (f/mf/d):</b>			0,2 f		0,2f	

Inseln:	Hyperämie:	1,4		2		0,8	0,8
Sonstige Befunde:						Periduktales BG: Infiltration Lymphozyten, Plasmazellen, einzelne neutro. Granulozyten 0,4 mf; Infiltration von neutrop. Granulozyten in/um FG 0,2 f	Perip. FG/BG: monomorphe Lymphoblasten 2,6 mf
Diagnose bzgl. Pankreas:		Sehr ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	Mgr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. ausgebildete Fäulnis emphy seme; ggr mf perip. Blutungen	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr interst. Hyperämie; sehr ggr. fokale perip. Fettgewebse- nekrose; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose; sehr ggr. mf periduktales polymorphe Infiltrate (Lymphozyten; Plasmazellen, neutro. Granulozyten); sehr ggr. fokale Steatitis	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; mgr. mf interst. Infiltration von Lymphozyten; sehr ggr. fokale parenchymatöse Blutungen; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln; mgr. mf Infiltration mit monomorphen Lymphoblasten im perip. FG/BG

<b>Sektionsnr.:</b>	254/10	275/10	296/10	304/10	321/10	329/10
<b>Gesamtgutachten:</b>	Chron. Kardio myo- pathie	Malignes Lymphom um die Aorta, Herz, Dickdarm, Nebenniere	Akute Enteritis mit Einblutungen, Kolitis X, Kardio- myo- pathie	Hepato- pathie	Mitral- klappen- fibrose/ Stenose	Hämorrhag. -nekrot. Enteritis, Peritonitis, Leberzell- nekrose
<b>Rasse:</b>	Dt. Warmblut	Isländer	Haflinger	Isländer	Hannoveraner Warmblut	Bay. Warmblut
<b>Alter (in Jahren):</b>	27	18	25	7	15	18
<b>Geschlecht:</b>	w	mk	w	m	w	w
<b>Wichtige makro. Befunde:</b>	Multiple Einblutungen	Pankreas in speckige UV am Zäkum übergehend	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
<b>Abs. Pankreasgewicht in g:</b>	370	320	358	345	440	285
<b>Rel. Pankreasgewicht in %:</b>	0,074	0,08	0,072	0,086	0,073	0,052

Histol. Befunde: Schnitte						
Autolysegrad:	1,8	1,67	0	2,25	0	F
Fäulnis- emphysem						0,4
Perip. Blutungen (f/mf/d):	0,8 mf	0,67 mf	1,2 mf		1,4 mf	0,8 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):		0,67 f	0,2 mf		0,4 mf	
Hyperämie:		1,33	2	1,5	2	0,8
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):						0,2 f
Intrap. Fettgewebe:		1,33		0,75	0,4	
Nekrose (f/mf/d):				0,25 f		
Inseln: Hyperämie:			1,2		1,4	
Sonstige Befunde:		Rundzellinfiltration (immunoblasten): Perip.: 1,67 mf Parenchymatös: 2,67 mf Intravaskulär: 2,67 mf				
Diagnose bzgl. Pankreas:	Ggr. mf perip. Blutungen	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. fokale interst. Blutung; ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; Malignes Lymphom	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. fokale Nekrose	Ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Sehr ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. fokale Blutung im perip. Fettgewebe; ggr. intrap. Fettgewebe

Sektionsnr.:	367/10	405/10	411/10	425/10	463/10	546/10
Gesamtgutachten:	Kolitis X, Plexuscholesteatom	Nephropathie, Bornavirus (Veränd. in Gehirn, Hypo-u. Epiphyse)	Caecum/ Kolonverlagerung	Rektales Plattenepithelkarzinom, hgr. chron. fibröse Nephritis	Chron. Nephritis, Papillome u. Adenome Magen	Präzirrrose Leber, hgr. Arthrose re Hgln, Magenulzera
Rasse:	Haflinger	Appaloosa	Warmblut	Rheinländer	Shagya-Araber	Traber
Alter (in Jahren):	16	8	14	25	16	21
Geschlecht:	w	w	w	mk	w	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	170	302	412	383	340	470

Rel. Pankreasgewicht in %:	0,043	0,060	0,063	0,059	0,076	0,082
Histol. Befunde: Schnitte						
Autolysegrad:	F	0	F	1	1	F
Fäulnis- emphysem			1,67			1
Perip. Blutungen (f/mf/d):		2,2 mf	0,33 mf	1,4 mf	1,4 mf	0,2 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):		1,6 mf		0,6 mf		1 mf
Hyperämie:		2,2		1,8	1,6	1,2
Infilt.: Lymphozyten (f/mf/d):	1 d					
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:		0,8		0,8		
Perip. Fettgewebe: Blutungen (f/mf/d)						0,6 f
Intrap. Fettgewebe:		0,2		0,8	0,4	1
Inseln: Hyperämie:		1,4		1,2	1	
Diagnose bzgl. Pankreas:	Ggr. diffuse interst. Infiltration von Lymphozyten	Mgr. mf perip. Blutungen; mgr mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. ausgebildete Fäulnisemphyse; sehr ggr. mf perip. Blutungen	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; ggr. mf Blutung in mehreren Gängen; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutung; mgr. interst. Hyperämie ; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; ggr. fokale Blutung im perip. Fettgewebe; ggr. intrap. Fettgewebe

Sektionsnr.:	655/10	722/10	735/10	785/10	993/10	1089/10
Gesamtgutachten:	Glaukom beidseitig	Chron. interst. Nephritis, Mikroadenome Hypophyse	Hufrolle	Equines Herpesvirus 1	Equine multinoduläre pulmonale Fibrose (EMPF), Leberzirrhose	Hgr. Ankylosierende Arthrose
Rasse:	Appaloosa	Warmblut	Warmblut	Quarter Horse	Engl. Vollblut	Bay. Warmblut
Alter (in Jahren):	17	29	9	1,5	8	12
Geschlecht:	w	w	mk	w	mk	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.

Abs. Pankreasgewicht in g:	365	425	273	260	242	437
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,074	0,065	0,042	fehlt	0,048	fehlt
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	2	2	0	1,4	0	0,8
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1,5 mf	1,67 mf	1 mf	1 mf	1,4 mf	1,4 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	2 mf	0,33 mf	0,6 mf	0,2 mf	1,4 mf	0,4 mf
Hyperämie:	2,5	2	1,8		1,6	1,8
Intrap. Fettgewebe:			1,2	1,4	0,8	0,2
Inseln: Hyperämie:			2		1,4	1,4
Sonstige Befunde:	Bildung von Blutsee 0,75					
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; ggr. Blutsee-bildung	Mgr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln

<b>Sektionsnr.:</b>	1287/10	4/11	6/11	13/11	28/11	79/11
Gesamtgutachten:	Metast. Hämangio-sarkom in Leber, Niere, Milz, Zwerchfell , Interkostalm., Adenome in Schilddrüse, Nebenniere u. Hypophyse	Faszialis-lähmung	Hgr. eitrig-einschmelz. Nephritis, hgr. Thrombusbildung in Bereich Endaufzweig. Bauch-aorta	Malignes Lymphom in Leber, Milz, Dickdarm, Lnn., Konjunktiva, Waldeyer-Rachenring	Chron. Kardiomyopathie: Lungenödem, Herzfehlerzellen, Stauungsleber, Brust- und Bauchhöhlenerguss, akut hypox. Nervenzelluntergänge	Ulzerierendes Plattenepithelkarzinom Penis u. Metastasen in reg. Lnn.
Rasse:	Engl. Vollblut	Welsch B-Pony	Pura Raza Espanola	Haflinger	Nicht angegeben	Shetlandpony
Alter (in Jahren):	26	11	1	15	4	18
Geschlecht:	mk	w	m	w	m	m

Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	451	288	220	fehlt	324	156
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,090	0,058	0,044	fehlt	fehlt	0,12
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	2,2	0,4	F	1	F	1
Fäulnis-emphysem			1,67			
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1,2 mf	0,6 mf		1 mf		1 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,6 mf	0,6 mf		0,4 mf		0,67 mf
Hyperämie:	0,8	2		1,4		2
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:		0,6				
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):			1 mf		1,4 mf	
Intrap. Fettgewebe:		0,4	1,33	1,2	1,2	
Nekrose (f/mf/d):		0,2 f	1,33 mf	0,6 mf	1,2 mf	
Inseln: Hyperämie:		1		0,4		1,67
Sonstige Befunde:			Fohlen typisches Bild		perip. Interstitium: Lymphozyten, neutroph. Granulozyten, Plasmaz., Makrophagen 1,2 mf	
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen ; ggr. mf interst. Blutungen ; ggr. interst. Hyperämie	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. mf Blutung in mehreren Gängen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. ausgebildete Fäulnis emphyseme; ggr. mf perip. Fettgewebs nekrose ; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose; sehr ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose; sehr ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Fettgewebsnekrose; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose; ggr. mf perip. Entzündung	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln

<b>Sektionsnr.:</b>	93/11	108/11	111/11	152/11	153/11	164/11
Gesamtgutachten:	Kolitis X, Glomeronephritis, Niereninfar.	Dilat. Ösophagus, schlaffe Lähmung Ohr u. Schweif	Lungenentzündung, Verletzung RM	Metast. Seminom , Hydro-nephrose , Nephrolithiasis, Myodegeneration cordis	Nicht-eitrige Meningo-enzephalitis (Borna)	Nicht angegeben

Rasse:	Isländer	Süddt. Kaltblut	Haflinger	Friese	Shetland-pony	Argent. Paso Fino
Alter (in Jahren):	10	1	9 Mo	12	11	14
Geschlecht:	mk	m	m	m	w	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	243	300	303	605	67	305
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,049	0,12	0,132	0,101	0,067	0,068
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	2,67	2	1	3	0	0
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1 mf		1 mf	0,67 mf	0,5 mf	1,33 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,33 f				1 mf	1 mf
Hyperämie:	0,33	0,33	0,33	0,33	2	2
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:					0,5	0,33
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):	0,33 f		0,67 mf			
Intrap. Fettgewebe:	0,67	0,33	2,33	1		1
Nekrose (f/mf/d):	0,67 mf	0,33 f	1,33 mf	0,67 mf		
Inseln: Hyperämie:					1	1
Sonstige Befunde:		Fohlen ty-pisches Bild				
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale interst. Blutungen; sehr ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Sehr ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. interst. Hyperämie; ggr. mf perip. Fettgewebs-nekrose; mgr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie ; sehr ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln
<b>Sektionsnr.:</b>	186/11	191/11	197/11	198/11	251/11	273/11
<b>Gesamtgutachten:</b>	Degeneration motorische Bahnen	Ggr. fokale lymphozytäre Meningitis und Vaskulitis	Hufrehe hinten beidseits, Cushing, Nervenzelldegeneration in	Multinoduläre pulmonale Fibrose, Hautveränderungen, malignes Lymphom	Lahmheit Hinterhand	Hgr. hämorr. Myelomalazie, chron. Magenulzera, interst.

			Großhirnrinde			Pneumonie
Rasse:	Hannoveraner	Warmblut	Warmblut	Friese	Haflinger	Haflinger
Alter (in Jahren):	6	3,5	20	8	16	1
Geschlecht:	w	mk	w	w	mk	m
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	Multiple knochen-harte UVs ca 5 cm Ø	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	340	fehlt	fehlt	323	191	165
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,057	fehlt	fehlt	0,087	0,036	0,055
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	0	2,33	2,67	F	F	0
Fäulnis-emphysem			0,67	1		
Fäulnisbakterien				0,67		
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1 mf	1,33 mf	1,33 mf	0,33 mf	1 mf	1 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	1 mf	0,67 mf	0,67 f		2 d	
Hyperämie:	0,67		1			1,33
Fibrose (f/mf/d):	1 mf					
Parenchym: Blutungen (f/mf/d):			1,67 mf			
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):		0,33 f			0,33 f	
Intrap. Fettgewebe:	0,67	1		1,33		0,67
Nekrose (f/mf/d):	0,33 f	0,33 f		1 mf		
Inseln: Hyperämie:						0,67
Sonstige Befunde:				Zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym 2 mf		Fohlen ty-pisches Bild
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen ; ggr. mf interst. Blutungen ; ggr. interst. Hyperämie; ggr. mf interst. Fibrose; ggr. intra. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen ; ggr. mf interst. Blutungen ; sehr ggr. fokale perip. Fettgewebs-nekrose; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Ggr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. fokale Blutung; ggr. interst. Hyperämie; mgr. mf parenchymatöse Blutungen	Ggr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; ggr. Infiltration von Fäulnisbakterien; sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym	Ggr. mf perip. Blutungen ; mgr. diffuse interst. Blutungen ; sehr ggr. fokale perip. Fettgewebs-nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln

Sektionsnr.:	274/11	363/11	367/11	458/11	483/11	518/11
Gesamtgutachten:	HerzKreislaufversagen-Vergiftung mit Monensin	Generalisiertes Lymphom	Polioenzephalitis infolge Bornavirus	Chron. equine Dysautonomie (Grass Sickness)	Hgr. Phlegmonöse Entzünd. der Unterhaut der re Hgln.	Ependymom, Obstruktiver Hydrocephalus internus
Rasse:	Tinker	Westfälisches Warmblut	Carmargue-Pferd	Shire Horse	Warmblut	Bay. Warmblut
Alter (in Jahren):	15	7	26	1	19	16
Geschlecht:	mk	w	mk	m	w	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	297	430	330	270	500	fehlt
Rel. Pankreasgewicht in %:	fehlt	0,072	fehlt	0,06	0,083	fehlt
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	F	0,33	1,67	2	F	0
Fäulnisemphysem	0,67				2	
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1 mf	1 mf		0,67 mf		0,67 f
Interst.: Blutungen (f/mf/d):			0,33 mf			0,33 f
Hyperämie:		1,67		0,33		2
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):	0,33 f					
Intrap. Fettgewebe:	0,33		0,33			1
Nekrose (f/mf/d):						0,33 f
Inseln: Hyperämie:		1,33				1,33
Sonstige Befunde:				Fohlen typisches Bild		
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyseme; Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale perip. Fettgewebse Nekrose; sehr ggr. intrap. Fettgewebe	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Sehr ggr. mf interst. Blutungen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. interst. Hyperämie;	mgr. ausgebildete Fäulnisemphyseme; o.b.B.	Ggr. fokale perip. Blutungen; sehr ggr. fokale interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln

Sektionsnr.:	519/11	619/11	636/11	653/11	743/11	744/11
Gesamtgutachten:	Fokale neuroaxonale Dystrophie, hgr. diffusive Zystitis	Zwerchfellhernie mit Dünndarminkarzeration	Metast. Plattenepithelkarzinom in Larynx/Pharynx mit Metastasen in Lunge	Dystrophische Veränderung an Fesselträger	Plattenepithelkarzinom Larynx, Trachea und Metastasen Schilddrüse, BrustgangslNn.	Hgr. diffuse subakute blasenreiche Meninge-enzephalitis
Rasse:	Arab. Vollblut	Quarter Horse	Bay. Warmblut	Quarter Horse	Nicht angegeben	Pony
Alter (in Jahren):	16	12	26	13	26	12
Geschlecht:	w	w	w	mk	w	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	412	336	285	385	220	265
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,092	fehlt	0,048	0,07	0,037	0,133
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	0,67	0,25	0,67	0,67	0,25	2,67
Perip. Blutungen (f/mf/d):	0,33 f	0,75 mf	0,33 mf	1 mf	1,25 mf	
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	1 f	1 mf	1 mf		0,5 mf	
Hyperämie:	0,67	1	1,67	2	2	1
Parenchym: Blutungen (f/mf/d):	1 f					
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):						0,33 mf
Intrap. Fettgewebe:		0,5	0,67		1	
Nekrose (f/mf/d):		0,5 mf	0,33 f			
Inseln: Hyperämie:		0,5		2	1,75	
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Sehr ggr. fokale perip. Blutung; ggr. fokale interst. und parenchymatöse Blutung; ggr. interst. Hyperämie;	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. mf Nekrose; sehr ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; mgr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. mf perip. Fettgewebse Nekrose

Sektionsnr.:	780/11	787/11	806/11	817/11	835/11	845/11
Gesamtgutachten:	Massive Arthrose, Fraktur Proc. Supraglenoidale	Fraktur 3.-5. BW, chron. RMfaserdegeneration	Hgr. Darmparasitose, Peritonitis, mikronoduläre Zirrhose	Nicht angegeben	Blutung in Lunge, Strongylidenbefall Leber, hgr. Entzündung Haut	Nicht angegeben
Rasse:	Säch. Warmblut	Shetlandpony	Traber	Bay. Warmblut	Przewalskipferd	Araber
Alter (in Jahren):	13,5	28	13	1,5	5	13
Geschlecht:	m	w	mk	m	m	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	397	310	fehlt	550	fehlt	317
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,066	0,155	fehlt	fehlt	fehlt	0,063
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	F	0	0	F	F	F
Fäulnisemphysem	1,33			0,4	1	3
Perip. Blutungen (f/mf/d):		1 mf	2 mf	0,6 mf		0,6 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):		0,4 mf	0,2 mf			
Hyperämie:	0,67	1,4	1,8	0,6	1,5	1,2
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):						0,2 f
Intrap. Fettgewebe:	1,67		0,6	1,2		0,4
Nekrose (f/mf/d):	0,67 f			0,4 mf		
Inseln: Hyperämie:		0,8	1,4			
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr. interst. Hyperämie; mgr. intrap. Fettgewebe mit ggr. fokaler Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Sehr ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. mf Nekrose	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr. interst. Hyperämie	Hgr. ausgebildete Fäulnisemphyse; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. fokale perip. Fettgewebse Nekrose; sehr ggr. intrap. Fettgewebe

Sektionsnr.:	902/11	1042/11	1086/11	1168/11	84/12	87/12
Gesamtgutachten:	Plattenepithelkarzinom Penis mit Lnn. Metastasen	Malignes Lymphom, Siebbeinhämatom	Luftsackmykose	Aneurysmenbildung in Gekröswurzel, Lipoma pendulans	Aortenabriß	In Lunge, Leber, Skelettmuskulatur, Bauchfell u. Lnn. Metastasierendes Mamma-Adenokarzinom
Rasse:	Haflinger	Pura Raza Espagnola	Bay. Warmblut	Isländer	Friese	Kaltblut-Mix
Alter (in Jahren):	21	7	3	26	3	24
Geschlecht:	mk	mk	mk	mk	m	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	Magen: derbe, graue mit Pankreas verwachsene, nicht abgrenzbare UV ca 10 cm Ø, hgr. Verwachsungen zw. Leber u. Pankreas	o.b.B.	o.b.B.	Ödem in perip. Fettgewebe	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	390	fehlt	370	220	365	335
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,087	fehlt	0,062	0,058	0,061	0,070
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	0	0	2,8	F	F	1,4
Fäulnisemphysem				2,33	0,67	
Fäulnisbakterien					1,33	
Perip. Blutungen (f/mf/d):	1,2 mf	1,33 mf	0,2 mf	1 mf		1 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):		0,33 f				
Hyperämie:	1,6	1	0,2			1,6
Ödem:						0,2 mf
Fibrose (f/mf/d):			0,2 f			
Parenchym: Fibrose (f/mf/d):			0,2 f			
Ausführungsgänge: Lumen: Blut:	0,2					0,6
Perip. Fettgewebe: Infiltr.: Lymphozyten (f/mf/d):					0,33 mf	
Plasmazellen (f/mf/d):					0,33 mf	
Intrap. Fettgewebe:			0,8		0,33	
Nekrose (f/mf/d):			0,2 f		0,33 mf	



Inseln: Hyperämie:	1	1				
Sonstige Befunde:		interst. und perip. Infiltration von blastischen lymphatischen Zellen und Immunoblasten in Gefäßen 2,67 mf/d z.T. ausgedehnte Nekrose des Parenchyms, entzündliche Begleitreaktion				
Diagnose bzgl. Pankreas:	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr interst. Hyperämie; sehr ggr. mf Blutung in mehreren Gängen; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. fokale interst. Hyperämie; Malignes Lymphom	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. fokale interst. und parenchymatöse chron. Fibrose; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose ;	Mgr. ausgebildete Fäulnisemphyseme; ggr. mf perip. Blutungen	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyseme und Fäulnisbakterien; sehr ggr. mf Steatitis; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. mf Nekrose	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. interst. Hyperämien; sehr ggr. mf interst. Ödeme; ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen

Sektionsnr.:	190/12	232/12	246/12	314/12	315/12	324/12
Gesamtgutachten:	Peritonitis, nekr. Enteritis	Perf. Schlundverstopfung mit chron. Entzündung und Streptokokken	Hgr. larvalen Cyathostominose mit entzündlichen Infiltraten im Dickdarm	Ruptur Aterina, Uterusperforation	Verkalkungen Niere, Darm, Lunge, Herz, Atelektase Lunge (Hinweis Totgeburt)	Zahn OP, Sinusitis, Hypophysenabszess, Tumor Herzbasis, Pankreas u. Nebenniere
Rasse:	Isländer	Friese	Süddt. Kaltblut	Vollblut Zuchtstute	Vollblut (Fohlen)	Württ. Warmblut
Alter (in Jahren):	12	13	2	Nicht angegeben	0 Tage Totgeburt	23
Geschlecht:	w	w	w	w	w	mk
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	Multiple rot-schwärzl., gut begrenzte runde

						UVs mit ca. 0,2-5 cm Ø, Schnittfl. weiß mit fokaler Blutung u. Nekrose
Abs. Pankreasgewicht in g:	161	81	69	335	fehlt	450
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,054	0,041	0,017	0,067	fehlt	0,075
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	2,33	2,33	1	2,4	1	0
Fäulnisemphysem		1,33				
Fäulnisbakterien		2		0,5		
Perip. Blutungen (f/mf/d):				1,5 mf		
Interst.: Blutungen (f/mf/d):			0,33 mf	1,25 mf	0,67 mf	
Hyperämie:	1,67		1		1	1
Ausführungsgänge: Wand: Plasmazellen (f/mf/d):			0,33 mf			
Intrap. Fettgewebe:	1	0,33		0,75		
Nekrose (f/mf/d):		0,33 f		0,5 mf		
Sonstige Befunde:	Ungleichmäßige interst. Hyperämie die Läppchenperipherie betreffend und Dilatation von Kapillaren 2,67 mf	Zirkulär geschichtete Verkalkungs herde im Parenchym 1 mf			Fohlen typisches Bild	Trabekuläre/glanduläre Anordnung von neoplast. Zellen, von Kapsel umgeben und von feinbindegw. Septen durchzogen, Zellen gut differenziert und einheitlich, im Zentrum mf hgr. Blutungen u. Nekrosen, Mitoseindex gering, moderate diffuse cytoplast. Immunreaktivität für Glukagon, Synaptophysin u. Chromogranin A, starke diffuse cytop. Immunr. für Neuronenspezifische Enolase, mf Bereiche von A-Zellhyperplasie
Diagnose bzgl. Pankreas:	Mgr. interst. Hyperämie;	Ggr. ausgebildete Fäulnisemphyseme	Sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr.	Sehr ggr. Infiltration von Fäulnis-	Ggr. mf interst. Blutungen;	Multipler Glukagon produzierender neuroendokriner

	ggr. intrap. Fettgewebe; ungleichmäßige hgr. interst. Hyperämie in der Lappchen-peripherie und hgr. mf Dilatation der Kapillaren	: mgr. Infiltration von Fäulnisbakterien; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose; ggr. mf zirkulär geschichtete Verkalkungsherde im Parenchym	interst. Hyperämie; sehr ggr. mf rundzellige (Plasma.-zellen) Infiltration der Gallengangswänden	bakterien; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. mf Nekrose	ggr. interst. Hyperämie	Tumor (Glukagonoma); ggr. interst. Hyperämie
--	--	---	--	---	-------------------------	--

Sektionsnr.:	378/12	400/12	415/12	529/12	547/12	554/12
Gesamtgutachten:	HerzKreislaufversagen, multiple Blutungen in Leber, Zwerchfell, subserös in Lunge, Herz, lymphozytäre Infiltrate in Gehirn u. Leber	Lungentumor – tubuloazinäres Adenokarzinom Lunge	Postnatale hypox.-isch-ämische Enzephalopathie	Multi-fokale Hepatitis, infek. Omphalophlebitis	Diffuse eitrig Pneumonie, Malformation Herz	Hämorrh. Enteritis, fibrinöse Peritonitis
Rasse:	Nicht angegeben	Irish Sport Horse	Warmblut	Warmblut	Warmblut	Warmblut
Alter (in Jahren):	11 Mo	19	0 Mo	2Wo	1 Tag	2 Tage
Geschlecht:	mk	mk	m	w	w	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	87	356	fehlt	57	37	63
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,022	0,065	fehlt	0,059	0,071	0,120
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	F	1,6	0,67	2,25	2	2
Perip. Blutungen (f/mf/d):		1,2 mf	1,67 mf	1,5 mf	2 mf	1,67 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):		0,8 mf	0,67 mf		0,67 mf	0,33 mf
Hyperämie:		2,2	1,33		0,33	1,33
Intrap. Fettgewebe:		0,6	0,33	0,25		
Nekrose (f/mf/d):				0,25 f		

Inseln:	Hyperämie:		1,2				
Sonstige Befunde:				Fohlen typisches Bild	Fohlen typisches Bild	Fohlen typisches Bild	Fohlen typisches Bild
Diagnose bzgl. Pankreas:	o.b.B.	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. intrap. Fettgewebe	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. fokaler Nekrose	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; sehr ggr. interst. Hyperämie	Mgr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	Mgr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie

Sektionsnr.:	627/12	673/12	724/12	735/12	896/12	991/12
Gesamtgutachten:	HerzKreislaufversagen, Kardio-myopathie, hgr. diffuse Lungenblutung	Tod durch Verbluten (Nabelstumpf), Gerinnungsstörung	Siebbeinhämatom, katarr.-eitrig Bronchopneumonie	Magendilatation, perforierende Ulzera, Präzirrrose Leber	Chron. Magendilatation und multiple hgr. Perforierende Ulzera	Strongylen Leber, Darm, Ruptur Aorta, metas. Melanom ausgehend von Haut (Schweif, Penisbasis)
Rasse:	Vollblut	Arab. Vollblut	Hannoveraner Warmblut	Traber	Warmblut	Pura Raza Espangnola
Alter (in Jahren):	19	2 Tage	11	15	11	9
Geschlecht:	w	w	mk	w	mk	mk
Wichtige makro. Befunde:	multifokale ca. 5x3x2 cm große Einblutungen	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Abs. Pankreasgewicht in g:	348	fehlt	400	fehlt	fehlt	432
Rel. Pankreasgewicht in %:	0,116	fehlt	0,080	fehlt	fehlt	0,096
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	1,4	0,67	1,2	0,67	F	F
Fäulnisemphysem					2	0,67
Perip. Blutungen (f/mf/d):			1,8 mf	1 mf		1 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	0,2 mf		1,25 mf	0,33 mf		
Hyperämie:	2,4		1,2	1,33		0,67
Perip. Fettgewebe: Nekrose (f/mf/d):			0,2 f			0,33 mf

Intrap. Fettgewebe:	0,2		0,8			
Nekrose (f/mf/d):			0,8 mf			
Inseln: Hyperämie:			1,4			
Sonstige Befunde:	Dilatierte hyper-ämische Kapillaren im Interstitium 0,6 mf	Fohlen ty-pisches Bild				
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Sehr ggr. mf interst. Blutungen; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. mf interst. Dilatation u. mgr. interst. Hyperämie der Kapillaren	o.b.B.	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie; sehr ggr. fokale perip. Fettgewebs-nekrose;ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose; ggr. Hyperämie in mehreren Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; sehr ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämie	Mgr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; o.b.B.	Ggr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; ggr. mf perip. Blutungen; ggr. Interst. Hyperämie; sehr ggr. mf perip. Fettgewebs-nekrose

Sektionsnr.:	1000/12	1040/12	1113/12	37/13	67/13	98/13
Gesamtgutachten:	Magen-über-ladung mit Ruptur, Peritonitis, Sepsis, Kolitis X	Chronische Pankreatitis	Malignes Melanom –Metastasen in Ovar, Niere, Hypophysenstiel, Muskulatur, Lunge, Leber, Magen, Haut, Herz, Milz, Nebenniere u. Pankreas	Multi-fokale cervikale Diskopathie, chron. fokale Kompressions myelopathie	Strongylidenbefall Leber, ggr. Leukomyelopathie	Fraktur u. athrotische Veränderungen Karpalgelenks
Rasse:	Kaltblut/Percheron	Frieze	Warmblut	Nicht angegeben	Isländer	Isländer
Alter (in Jahren):	7 Mo	16	22,5	8	21	5
Geschlecht:	m	mk	w	w	mk	w
Wichtige makro. Befunde:	o.b.B.	Pankreas 20 x 8 x 8 cm groß, hgr. verfestigte, derbe Konsistenz, herdförmig mit Colon verwachsen, Schnittfläche: Läppchen abschnittsw. erhalten, durch Bindegewebssepten	Multiple UVs bis zu 3 cm Ø, weißlich, speckig	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.

		getrennt, Pankreas von multiplen Hohlräumen durchsetzt				
Abs. Pankreasgewicht in g:	fehlt	955	fehlt	322	430	220
Rel. Pankreasgewicht in %:	fehlt	0,127	fehlt	0,064	0,096	0,055
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
Autolysegrad:	F	0,2	F	3	0	0
Fäulnis-emphysem	0,5		1,5			
Perip. Blutungen (f/mf/d):					0,5 mf	0,5 mf
Interst.: Blutungen (f/mf/d):	1 mf				1,5 mf	1,25 mf
Hyperämie:		1,2			1,5	1,5
Fibrose (f/mf/d):		2,6 d				
Parenchym: Hyperämie:					1	
Perip. Fettgewebe: Blutungen (f/mf/d)				1 f	1 mf	
Nekrose (f/mf/d):				1 mf		
Intrap. Fettgewebe:	2	0,6				0,25
Nekrose (f/mf/d):	0,5 mf	0,6 mf				
Inseln: Hyperämie:					1,5	1
Sonstige Befunde:		Hgr. Fibrose, atrophierende Azini, interst. ggr.- mgr. diffuse Infiltration von Lymphozyten, Makrophagen, ggr. Mastzellen u. Siderophagen u. sehr ggr. eosino. Granulozyten, mf tubuläre Komplex-Tubuli mit kubischen Epithel u. Tubuli mit abgeflachtem Epithel u. schwach erhöhtem Kern-Plasma Verhältnis, mf Verkalkungen in Parenchym u. Gangepithel, Gänge mf hgr. erweitert u. mit Zylinderepithel ausgekleidet, Epithel abschnitt. Einstülpungen u. intraluminale papilläre Projektionen, hgr. diffus in Epithel verstreute Becherzellen	Hgr. Polymorph-zellige Infiltration, teils trabekuläre Anordnung; hgr. Anisozytose und Anisokaryose, mitosenreich, mäßig bindegewebiges Stroma, abschnittsweise Rosettenbildung angedeutet, ggr. Hyperämie im Stroma			

<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Sehr ggr. ausgebildete Fäulnis emphyseme; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. intrap. Fettgewebe mit sehr ggr. mf Nekrose	Hgr. chron. fibrosierende Pankreatitis mit azinär-duktales Metaplasie und duktale Dysplasie; ggr. interst. Hyperämie; ggr. intrap. Fettgewebe mit ggr. mf Nekrose	Malignes Melanom-Metastasen in Pankreas; ggr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme	Ggr. fokale Blutungen im perip. Fettgewebe; ggr. mf perip. Fettgewebe; ggr. mf nekrose	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämien; ggr. parenchymatöse Hyperämie; ggr. mf Blutungen im perip. Fettgewebe; ggr. Hyperämien in mehreren Inseln	Sehr ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämien; sehr ggr. intrap. Fettgewebe; ggr. Hyperämien in mehreren Inseln
---------------------------------	--	---	--	--	--	---

<b>Sektionsnr.:</b>	157/13	397/13	415/13	457/13	486/13	489/13
<b>Gesamtgutachten:</b>	Maligner mesenchymaler Tumor in Perikard u. Pleura	Postanästhet. Ischämische Myo-u. Myelopathie	Herz-Kreislaufversagen nach Blutverlust infolge Trauma	Geburts-trauma (Unterhautblutungen)	Dünndarmverlagerung mit hämorrhagischer Infarzierung	Hyalinscholl. Degeneration Muskulatur
<b>Rasse:</b>	Poln. Warmblut	Warmblut	Quarter Horse	Pony	Warmblut	Nicht angegeben
<b>Alter (in Jahren):</b>	23	16	6	1 Tag	6 Wo	1 Tag
<b>Geschlecht:</b>	mk	w	m	m	m	m
<b>Wichtige makro. Befunde:</b>	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
<b>Abs. Pankreasgewicht in g:</b>	265	fehlt	216	fehlt	81	11
<b>Rel. Pankreasgewicht in %:</b>	0,040	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	0,126
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
<b>Autolysegrad:</b>	0	F	F	0	2,4	0
<b>Fäulnis-emphysem</b>		1	1,67			
<b>Fäulnisbakterien</b>					2,5 mf	
<b>Perip. Blutungen (f/mf/d):</b>	1 mf			1 mf		
<b>Interst.: Blutungen (f/mf/d):</b>	0,6 mf			1 mf		0,8 mf
<b>Hyperämie:</b>	1,6			1		3
<b>Ausführungsgänge: Lumen: Blut:</b>				1		
<b>Intrap. Fettgewebe:</b>	0,4		0,67			
<b>Inseln: Hyperämie:</b>						1,6

<b>Sonstige Befunde:</b>					<b>Fohlen typisches Bild</b>	
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämien; sehr ggr. intrap. Fettgewebe	Ggr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; o.b.B.	Mgr. ausgebildete Fäulnis-emphyseme; ggr. intrap. Fettgewebe	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; ggr. interst. Hyperämien; ggr. mf Blutungen in mehreren Gängen	Ggr. mf auftretende Fäulnisbakterien; o.b.B.	Ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämien; mgr. Hyperämien in mehreren Inseln

<b>Sektionsnr.:</b>	668/13	766/13	825/13	836/13	862/13	1067/13
<b>Gesamtgutachten:</b>	Cushing	granulomatöse Pneumonie, Herz-Kreislaufversagen	Vaskuläre Enzephalopathie	Plattenepithelkarzinom am Penis mit Metastasen in Lnn.	Chron. floride eitrige Thrombophlebitis, chron. Granulierende Myositis u. Faszitis Hals/ Brust, Kardiomyopathie	Chron. Luftsackempyem/-tympanie, interst.-eitrige Pneumonie, Osteochondrose MT3
<b>Rasse:</b>	Warmblut	Pony	Quarter Horse	Bay. Warmblut	Bay. Warmblut	Shagya Araber
<b>Alter (in Jahren):</b>	29	20	21	22	18	3 Mo
<b>Geschlecht:</b>	mk	m	mk	mk	m	w
<b>Wichtige makro. Befunde:</b>	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
<b>Abs. Pankreasgewicht in g:</b>	403	fehlt	215	445	fehlt	fehlt
<b>Rel. Pankreasgewicht in %:</b>	0,081	fehlt	0,039	0,074	fehlt	fehlt
<b>Histol. Befunde: Schnitte</b>						
<b>Autolysegrad:</b>	0	2,5	0	0	F	1,5
<b>Fäulnis-emphysem</b>					1,4	
<b>Perip. Blutungen (f/mf/d):</b>	1,4 mf	1 mf	1 mf	1,8 mf		
<b>Interst.: Blutungen (f/mf/d/a):</b>	1,4 mf	2 mf+a	0,8 mf	1 mf		1,5 mf
<b>Hyperämie:</b>	2	2,25	1,6	2		1,75
<b>Ausführungsgänge: Wand: Lymphozyten (f/mf/d):</b>			0,4 mf			0,25 f
<b>Lumen: Blut:</b>	0,4					
<b>Intrap. Fettgewebe:</b>		0,5	0,4			1,5
<b>Nekrose (f/mf/d):</b>						1 mf

Inseln: Hyperämie:	1,4			1,6		
Sonstige Befunde:						Fohlen typisches Bild
<b>Diagnose bzgl. Pankreas:</b>	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyper- ämien; sehr ggr. Blut in mehreren Gängen; ggr. Hyper- ämien in Inseln	Ggr. mf perip. Blutungen; mgr. mf teils ausge- dehnte interst. Blutungen; mgr. interst. Hyper- ämien; sehr ggr. intrap. Fettge- webe	Ggr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyperämien; sehr ggr. mf Infiltration von Lympho- zyten in Wänden der Gänge; sehr ggr. intrap. Fettgewebe	Mgr. mf perip. Blutungen; ggr. mf interst. Blutungen; mgr. interst. Hyper- ämien; mgr. Hyper- ämien in mehreren Inseln	Ggr. ausgebildete Fäulnis- emphyseme; o.b.B.	Ggr. mf interst. Blutungen ; mgr. interst. Hyper- ämie; sehr ggr. fokale Infiltration von Lympho- zyten in Gang- wänden; ggr. intrap. Fettge- webe mit ggr. mf Nekrose

## 12 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Frau PD Dr. Nadja Herbach für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die gute Betreuung, vor allem während der Diagnostik, sowie für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Walter Hermanns, Leiter des Instituts für Tierpathologie, danke ich recht herzlich für die Hilfe beim Fotografieren der Präparate.

Sehr herzlich danke ich auch Herrn Dr. Monir Majzoub für die stete Hilfsbereitschaft im Rahmen der praktischen Arbeit. Ein besonderer Dank gilt Miriam, Lisa und auch allen nicht namentlich erwähnten Assistenten und Mitarbeitern des Instituts für Tierpathologie, die mich sehr freundlich aufgenommen haben und mir bei Problemen jeglicher Art immer zur Seite standen.

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, die mir das Studium der Tiermedizin ermöglicht haben und mich während der gesamten Zeit uneingeschränkt liebevoll und vielseitig unterstützt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Meinem Schwiegervater Siegfried danke ich herzlich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Meinem Mann Thomas danke ich sehr für die liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit und für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung und bei der Formatierung der Arbeit.